

ANTICUERPOS QUE SE UNEN A INTERLEUQUINA 13 Y MÉTODOS DE USO

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la Solicitud Provisional US N.º 63/353.367, presentada el 17 de junio de 2022, la Solicitud Provisional US N.º 63/462.822, presentada el 28 de abril de 2023, y la Solicitud Provisional US N.º 63/469.167, presentada el 26 de mayo de 2023, cuyas divulgaciones completas se incorporan por referencia en su totalidad para todos los fines.

Antecedentes

[0002] La interleuquina (IL)–13 es una citoquina de la subclase 2 de células T helper (Th2) y pertenece a una familia de citoquinas de tipo I, que exhibe efectos pleiotrópicos en múltiples vías celulares. La IL–13 interviene en la diferenciación de las células T ingenuas en células Th2. La IL–13 promueve la proliferación de células B e induce el cambio de clase de isotipo de inmunoglobulina a IgG4 e IgE cuando se coestimula con CD40/CD40L. También regula hacia arriba el FcεRI y, por lo tanto, contribuye al cebado de IgE de los mastocitos. En monocitos/macrófagos, la IL–13 regula hacia arriba la expresión de CD23 y antígenos MHC de clase I y clase II, regula hacia abajo la expresión de CD14, inhibe la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y favorece la supervivencia, activación y reclutamiento de eosinófilos. La IL–13 también desempeña funciones importantes en células no hematopoyéticas, como las células musculares lisas, las células epiteliales, las células endoteliales y los fibroblastos. La IL–13 potencia la proliferación y las contracciones de los músculos lisos inducidas por la colinergia. En las células epiteliales, la IL–13 es un potente inductor de la producción de quimioquinas, altera la diferenciación mucociliar, disminuye la frecuencia de los latidos ciliares de las células epiteliales ciliadas y provoca la metaplasia de las células caliciformes. En las células endoteliales, la IL–13 es un potente inductor de la molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM–1), que es importante para el reclutamiento de eosinófilos. En los queratinocitos epiteliales, la IL–13 reduce la expresión de moléculas de integridad de la barrera, como la filagrina y la loricrina, al tiempo que estimula la secreción de CCL26 y CCL2, responsables del reclutamiento de varias células inflamatorias de linaje mieloide. En los fibroblastos dérmicos humanos, la IL–13 induce la síntesis de colágeno de tipo 1 en los fibroblastos dérmicos humanos.

[0003] La inhibición de la IL–13 puede utilizarse para tratar o prevenir enfermedades y afecciones inflamatorias, como las relacionadas con niveles elevados de IgE, entre las que se incluyen el asma, la rinitis alérgica, la urticaria y la dermatitis alérgica o atópica. Por lo tanto, se necesita el desarrollo de inhibidores potentes y específicos de la IL–13, por ejemplo, inhibidores que permanezcan activos durante más tiempo cuando se administran a los sujetos, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por la IL–13 y la IgE.

Síntesis

[0004] En determinados aspectos, se describe en el presente documento un anticuerpo aislado que se une a IL–13, i) que comprende una secuencia variable de cadena pesada (VH) que comprende tres secuencias CDR de cadena pesada, CDR–H1, CDR–H2 y CDR–H3; y ii) una secuencia variable de cadena ligera (VL) que comprende tres secuencias CDR de cadena ligera, CDR–L1, CDR–L2 y CDR–L3; en donde: a) CDR–H1 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 58–99 y 121; b) CDR–H2 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 100–111; c) CDR–H3 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 112–120 y 130–140; d) CDR–L1 comprende una secuencia seleccionada de las

secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 141–144 y 149–152; e) CDR–L2 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 153–158 y la secuencia de aminoácidos LAS; y f) CDR–L3 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 165–172.

5 **[0005]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende: a) CDR–H1 que comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 58–66; b) CDR–H2 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 100–103; c) CDR–H3 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 112–120; d) CDR–L1 comprende una secuencia
10 seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 141–144; e) CDR–L2 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 153–158; y f) CDR–L3 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 165–172.

[0006] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende: a) CDR–
15 H1 que comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 67–83; b) CDR–H2 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 104–107; c) CDR–H3 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 112–120; d) CDR–L1 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 141–144; e) CDR–L2
20 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 153–158; y f) CDR–L3 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 165–172.

[0007] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende: a) CDR–H1 que comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID
25 NO: 84–99 y 121; b) CDR–H2 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 108–111; c) CDR–H3 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 130–140; d) CDR–L1 comprende una secuencia seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 149–152; e) CDR–L2 comprende la secuencia de aminoácidos LAS; y f) CDR–L3 comprende una secuencia
30 seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 165–172.

[0008] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado no comprende: a) CDR–H1 establecida en la SEQ ID NO: 58; CDR–H2 establecida en la SEQ ID NO: 100; CDR–H3 establecida en la SEQ ID NO: 112; CDR–L1 establecida en la SEQ ID NO: 141; CDR–L2 establecida en la SEQ ID NO: 153; y CDR–L3 establecida en la SEQ ID NO: 165; o b) CDR–H1
35 establecida en la SEQ ID NO: 67; CDR–H2 establecida en la SEQ ID NO: 104; CDR–H3 establecida en la SEQ ID NO: 112; CDR–L1 establecida en la SEQ ID NO: 141; CDR–L2 establecida en la SEQ ID NO: 153; y CDR–L3 establecida en la SEQ ID NO: 165; o c) CDR–H1 establecida en la SEQ ID NO: 84; CDR–H2 en la SEQ ID NO: 108; CDR–H3 en la SEQ ID NO: 130; CDR–L1 en la SEQ ID NO: 149; CDR–L2 en la secuencia de aminoácidos LAS; y CDR–L3
40 en la SEQ ID NO: 165.

[0009] En determinadas formas de realización, el anticuerpo no comprende ninguna combinación de: a) una CDR–H1 establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 58, 67, u 84; b) una CDR–H2 establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 100, 104 o 108; c) una CDR–H3 establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 112 o 130; d) una CDR–L1 establecida en
45 cualquiera de las SEQ ID NO: 141 o 149; e) una CDR–L2 establecida en cualquiera de las SEQ

ID NO: 153 o 154; y f) una CDR–L3 establecida en el SEQ ID NO: 165.

[0010] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 58, 67 o 68; una CDR–H2 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 100 o 104; una CDR–H3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 112; una CDR–L1 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 141 o 149; una CDR–L2 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 153 o la secuencia de aminoácidos de LAS; y una CDR–L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0011] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 58; una CDR–H2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 100; una CDR–H3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 112; una CDR–L1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 141; una CDR–L2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 153; y una CDR–L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0012] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 67; una CDR–H2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 104; una CDR–H3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 112; una CDR–L1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 141; una CDR–L2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 153; y una CDR–L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0013] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 68; una CDR–H2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 104; una CDR–H3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 112; una CDR–L1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 141; una CDR–L2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 153; y una CDR–L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0014] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 67; una CDR–H2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 104; una CDR–H3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 112; una CDR–L1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 149; una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos LAS; y una CDR–L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0015] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 68; una CDR–H2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 104; una CDR–H3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 112; una CDR–L1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 149; una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos LAS; y una CDR–L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0016] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 58, 67, 68, 84 o 85; una CDR–H2 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 100, 104 o 108; una CDR–H3 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 112 o 130; una CDR–L1 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 141 o 149; una CDR–L2 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las

SEQ ID NO: 153 o la secuencia de aminoácidos LAS; y una CDR-L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0017] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 68; una CDR-H2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 104; una CDR-H3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 112; una CDR-L1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 141; una CDR-L2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 153; y una CDR-L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0018] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 84; una CDR-H2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 108; una CDR-H3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 130; una CDR-L1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 149; una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos LAS; y una CDR-L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0019] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 85; una CDR-H2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 108; una CDR-H3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 130; una CDR-L1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 149; una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos LAS; y una CDR-L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0020] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 58, 67, 68, 84 o 85; una CDR-H2 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 100, 104 o 108; una CDR-H3 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 112 o 130; una CDR-L1 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 141 o 149; una CDR-L2 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 157 o la secuencia de aminoácidos LAS; y una CDR-L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0021] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 58; una CDR-H2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 100; una CDR-H3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 112; una CDR-L1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 141; una CDR-L2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 157; y una CDR-L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0022] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 68; una CDR-H2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 104; una CDR-H3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 112; una CDR-L1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 141; una CDR-L2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 157; y una CDR-L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0023] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 58, 67, 68, 84, u 85; una CDR-H2 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 100, 104 o 108; una CDR-H3 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 112 o 130; una CDR-L1 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ

ID NO: 141 o 149; una CDR–L2 que comprende la secuencia establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 157 o la secuencia de aminoácidos LAS; y una CDR–L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0024] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 68; una CDR–H2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 104; una CDR–H3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 112; una CDR–L1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 141; una CDR–L2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 157; y una CDR–L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0025] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 84; una CDR–H2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 108; una CDR–H3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 130; una CDR–L1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 149; una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos LAS; y una CDR–L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0026] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 85; una CDR–H2 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 108; una CDR–H3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 130; una CDR–L1 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 149; una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos LAS; y una CDR–L3 que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 165.

[0027] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 1–32 y 470.

[0028] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VL seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 33–57 y 471.

[0029] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 1–32 y 470 y una secuencia VL seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 33–57 y 471.

[0030] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 1–32 y 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 49.

[0031] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 1–32 y 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 51.

[0032] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 1 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 33.

[0033] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 2 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 33.

[0034] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35.

[0035] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

35.

[0036] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35.

5 **[0037]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35.

[0038] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35.

10 **[0039]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 36.

[0040] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 36.

[0041] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 36.

20 **[0042]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 36.

[0043] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 36.

25 **[0044]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0045] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

30 **[0046]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0047] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0048] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

40 **[0049]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 40.

[0050] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

45

40.

[0051] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 40.

5 **[0052]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 40.

[0053] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 40.

10 **[0054]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 8 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 42.

[0055] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 9 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 43.

[0056] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

20 **[0057]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 44.

[0058] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 45.

25 **[0059]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 46.

[0060] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 47.

[0061] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 48.

35 **[0062]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 49.

[0063] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 50.

40 **[0064]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 51.

[0065] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 45

51.

[0066] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 52.

5 **[0067]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 53.

[0068] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

10 54.

[0069] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 55.

[0070] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una
15 secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 56.

[0071] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 57.

20 **[0072]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 10 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0073] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 11 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID
25 NO: 39.

[0074] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 12 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0075] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una
30 secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 13 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0076] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 14 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

35 **[0077]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 15 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0078] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 16 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID
40 NO: 39.

[0079] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 17 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0080] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una
45 secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 18 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID

NO: 39.

[0081] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 19 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

5 **[0082]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 20 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0083] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 21 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID
10 NO: 39.

[0084] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 22 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0085] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una
15 secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 23 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0086] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 24 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

20 **[0087]** El anticuerpo aislado de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 25 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0088] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 26 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID
25 NO: 39.

[0089] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 27 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0090] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una
30 secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 28 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0091] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 28 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

35 **[0092]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 29 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0093] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 30 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID
40 NO: 39.

[0094] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 31 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

[0095] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una
45 secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 32 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID

NO: 39.

[0096] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 8 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39.

5 **[0097]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 8 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 51.

[0098] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 471.

[0099] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado es un anticuerpo humanizado, humano o quimérico. En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado es un anticuerpo humanizado. En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una región constante humana de cadena pesada de una clase seleccionada de IgG, IgA, IgD, IgE e IgM. En determinadas formas de realización, la región Fc humana comprende una región constante de cadena pesada humana de la clase IgG y una subclase seleccionada de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. En determinadas formas de realización, la región Fc humana comprende una Fc IgG1 humana. En determinadas formas de realización, la región Fc humana comprende una Fc IgG4 humana. En determinadas formas de realización, la región Fc humana
15
20 comprende una IgG2 Fc humana.

[00100] En determinadas formas de realización de los anticuerpo descritos en el presente documento, la cadena pesada comprende una secuencia de cadena pesada constante seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 425–468 y 484–539.

[00101] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una
25 secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 1 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 33; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539.

[00102] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 2 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 33; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539.

[00103] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539.

[00104] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539.

[00105] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una
40 secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539.

[00106] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una
45 secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

35; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539.

[00107] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

5 35; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436-468 y 484-539.

[00108] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

36; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de
10 una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539.

[00109] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

36; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436-468 y 484-539.

15 **[00110]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una
secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

36; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436-468 y 484-539.

[00111] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una
20 secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

36; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539.

[00112] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

25 36; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 439, 440, 446, 457 y 460.

[001113] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436-468 y 484-539.

[00114] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436-468 y 484-539.

35 **[00115]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una
secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEO ID NO: 436-468 y 484-539.

[00116] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539.

[00117] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

45 39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de

secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 471; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 446.

5 **[00185]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 471; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 457.

10 **[00186]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 471; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en la SEQ ID NO: 460.

15 **[00187]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 15 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 439.

[00188] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 15 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 457.

20 **[00189]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 15 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 460.

25 **[00190]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 15 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 446.

30 **[00191]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 439.

35 **[00192]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 457.

[00193] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 460.

40 **[00194]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 446.

45 **[00195]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

51; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 439.

[00196] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

5 51; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 457.

[00197] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

10 51; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 460.

[00198] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

51; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 446.

[00199] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 8 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

15 39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 439.

[00200] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 8 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

20 39; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 457.

[00201] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 8 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

25 51; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 460.

[00202] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 8 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO:

30 51; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 446.

[00203] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID

NO: 471; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 439.

[00204] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID

35 NO: 471; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 457.

[00205] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID

40 NO: 471; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana establecida en la SEQ ID NO: 460.

[00206] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID

45 NO: 471; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia IgG humana establecida

en la SEQ ID NO: 446. En determinadas formas de realización, la cadena ligera del anticuerpo aislado comprende una secuencia de cadena ligera constante establecida en la SEQ ID NO: 469.

[00207] En determinadas formas de realización, la región Fc del anticuerpo aislado comprende una o más sustituciones de aminoácidos, en donde la una o más sustituciones dan lugar a un cambio (por ejemplo, un aumento o una disminución) en la vida media del anticuerpo, la actividad de ADCC, la actividad de ADCP o la actividad de CDC en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin la una o más sustituciones. En determinadas formas de realización, el cambio es un aumento de la vida media del anticuerpo, un aumento o una disminución de la actividad de ADCC, un aumento de la actividad de ADCP o un aumento de la actividad de CDC en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o más sustituciones. En determinadas formas de realización, la sustitución de uno o más aminoácidos produce un aumento de la vida media del anticuerpo en comparación con un anticuerpo que comprende una región Fc de tipo salvaje. En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado que comprende una región Fc con una o más sustituciones de aminoácidos tiene una vida media de aproximadamente 80 a 110 días en un ser humano.

[00208] En determinadas formas de realización, el cambio es un aumento o una disminución de la vida media del anticuerpo, un aumento o una disminución de la actividad de ADCC, un aumento o una disminución de la actividad de ADCP o un aumento o una disminución de la actividad de CDC en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o más sustituciones. En determinadas formas de realización, el cambio es un aumento de la vida media del anticuerpo en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o más sustituciones. En determinadas formas de realización, el cambio es una disminución de la vida media del anticuerpo en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o más sustituciones. En determinadas formas de realización, el cambio es un aumento de la actividad de ADCC en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o más sustituciones. En determinadas formas de realización, el cambio es una disminución de la actividad de ADCC en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o más sustituciones. En determinadas formas de realización, el cambio es un aumento de la actividad de ADCP en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o más sustituciones. En determinadas formas de realización, el cambio es una disminución de la actividad de ADCP en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o más sustituciones. En determinadas formas de realización, el cambio es un aumento de la actividad de CDC en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o más sustituciones. En determinadas formas de realización, el cambio es una disminución de la actividad de CDC en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o más sustituciones. En determinadas formas de realización, el cambio es un aumento de la vida media del anticuerpo, un aumento de la actividad de ADCC, un aumento de la actividad de ADCP y un aumento de la actividad de CDC en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o más sustituciones. En determinadas formas de realización, el cambio es un aumento de la vida media del anticuerpo, una disminución de la actividad de ADCC, un aumento de la actividad de ADCP y un aumento de la actividad de CDC en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o más sustituciones.

[00209] En determinadas formas de realización, el cambio es un aumento de la vida media del anticuerpo en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o

más sustituciones.

[00210] En determinadas formas de realización, el cambio es un aumento de la actividad de ADCC en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o más sustituciones.

5 **[00211]** En determinadas formas de realización, el cambio es una disminución de la actividad de ADCC en comparación con un anticuerpo equivalente que comprende un Fc sin una o más sustituciones.

[00212] En determinadas formas de realización, la región Fc se une a un receptor Fc neonatal (FcRn). En determinadas formas de realización, la región Fc se une a un FcRn con mayor afinidad
10 a pH 6,0 en comparación con un anticuerpo que comprende una región Fc de tipo salvaje. En determinadas formas de realización, la región Fc se une a FcRn con una K_D de $<1 \times 10^{-7}$ M a pH 6,0.

[00213] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado es un anticuerpo monoclonal.

15 **[00214]** En determinadas formas de realización, el anticuerpo se une a una secuencia de IL-13 establecida en la SEQ ID NO: 472-475.

[00215] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se une a una secuencia de IL-13 establecida en los SEQ ID NO: 472-475 con una K_D menor o igual a aproximadamente $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 \times 10^{-9}$ M, según se mide por resonancia de plasmón superficial (SPR). En
20 determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se une a una secuencia de IL-13 establecida en la SEQ ID NO: 472-475 con una K_D menor o igual a aproximadamente 1×10^{-10} M, medida por SPR. En determinadas formas de realización, el anticuerpo se une a IL-13 humana con una K_D menor o igual a aproximadamente 1×10^{-9} M, medida por SPR.

[00216] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado presenta una
25 temperatura de fusión superior a 68 °C medida por fluorometría diferencial de barrido (DSF). En determinadas formas de realización, el anticuerpo presenta una temperatura de fusión superior a 75 °C medida por DSF. En determinadas formas de realización, el anticuerpo exhibe una temperatura de agregación igual o superior a 71,2 °C medida por DSF.

[00217] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado tiene un tiempo de
30 retención de 15,2 minutos o menos, medido por cromatografía de interacción hidrofóbica.

[00218] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado no tiene una secuencia de región variable de cadena pesada establecida en la SEQ ID NO: 470.

[00219] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de un trastorno o enfermedad inflamatoria. En determinadas formas de realización,
35 el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de la dermatitis atópica. En determinadas formas de realización, el tratamiento reduce la gravedad de la enfermedad en un sujeto y en donde la gravedad de la enfermedad se evalúa mediante una Medida de Resultado de la Gravedad de la Enfermedad de Dermatitis Atópica. En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento del asma. En determinadas formas de realización, el anticuerpo
40 aislado se utiliza en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de la alopecia areata. En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de la sinusitis crónica con pólipos nasales. En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de la rinosinusitis crónica sin pólipos nasales (CRSSNP). En
45 determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de la

esofagitis eosinofílica (EoE). En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se usa en el tratamiento de un trastorno o enfermedad gastrointestinal eosinofílica (ENID) seleccionado del grupo que consiste en Gastritis eosinofílica (EoG), Enteritis eosinofílica (EoN), Colitis eosinofílica (EoC) y Gastroenteritis eosinofílica (EGE). En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento del síndrome de Churg–Strauss/granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (EGPA). En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento del Prurigo Nodular (PN). En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de la Urticaria Crónica Espontánea (CSU). En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de la Pruritis Crónica de Origen Desconocido (CPUO). En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento del penfigoide bulloso (BP). En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de la Urticaria Inducible por Frío (UIFF). En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de la Rinosinusitis Alérgica Fúngica (AFRS). En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de la Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA). En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de la psoriasis. En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento del lupus. En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide.

[00220] En determinados aspectos, se describe en el presente documento un polinucleótido aislado o un conjunto de polinucleótidos que codifican un anticuerpo descrito en el presente documento, una VH del mismo, una VL del mismo, una cadena ligera del mismo, una cadena pesada del mismo o una porción de unión a antígeno del mismo, y opcionalmente, en donde el polinucleótido o conjunto de polinucleótidos comprende ADNc. En determinados aspectos, se describe en el presente documento un vector o conjunto de vectores que comprenden el polinucleótido o conjunto de polinucleótidos. En determinados aspectos, se describe en el presente documento una célula huésped que comprende el polinucleótido o conjunto de polinucleótidos o el vector o conjunto de vectores.

[00221] En determinados aspectos, se describe en el presente documento un método para producir un anticuerpo, el método comprende expresar el anticuerpo con la célula huésped descrita en el presente documento y aislar el anticuerpo expresado.

[00222] En determinados aspectos, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo descrito en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00223] En determinados aspectos, se describe en el presente documento un kit que comprende un anticuerpo descrito en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento e instrucciones de uso.

[00224] En determinados aspectos, se describe en el presente documento un método para tratar un trastorno o enfermedad inflamatoria en un sujeto mamífero que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo descrito en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el

presente documento. En determinadas formas de realización de los métodos descritos en el presente documento, el trastorno o enfermedad inflamatoria es dermatitis atópica. En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es el asma. En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la fibrosis pulmonar idiopática. En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la alopecia areata. En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la sinusitis crónica con pólipos nasales. En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la rinosinusitis crónica sin pólipos nasales (CRSsNP). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la esofagitis eosinofílica (EoE). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es un trastorno o enfermedad gastrointestinal eosinofílica (ENID) seleccionada del grupo que consiste en Gastritis eosinofílica (EoG), Enteritis eosinofílica (EoN), Colitis eosinofílica (EoC) y Gastroenteritis eosinofílica (EGE). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es el síndrome de Churg–Strauss/granulomatosis eosinofílica con poliangiétis (EGPA). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es Prurigo Nodularis (PN). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la Urticaria Espontánea Crónica (CSU). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es Pruritis Crónica de Origen Desconocido (CPUO). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es el penfigoide bulloso (BP). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es Urticaria Inducible por Frío (ColdU). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la Rinosinusitis Alérgica Fúngica (AFRS). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria intestinal, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la psoriasis. En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es el lupus. En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la artritis reumatoide.

[00225] En determinados aspectos, se describe en el presente documento un método para tratar una patología asociada con niveles elevados de IL–13 en un sujeto mamífero que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo descrito en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[00226] En determinados aspectos, se describe en el presente documento un método para reducir la actividad biológica de IL–13 en un sujeto mamífero que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo descrito en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[00227] En determinados aspectos, se describe en el presente documento un método para inhibir la respuesta alérgica de tipo TH2 en un sujeto mamífero que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo descrito en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[00228] En determinados aspectos, se describe en el presente documento un método para reducir los niveles de quimioquina regulada por activación y timo (TARC)/CCL17 en un sujeto mamífero que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo descrito en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[00229] En determinados aspectos, se describe en el presente documento un método de prevención de un trastorno o enfermedad inflamatoria en un sujeto mamífero que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo descrito en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

[00230] Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se comprenderán mejor con respecto a la siguiente descripción y a los dibujos que la acompañan, en donde:

[00231] **Figura 1** es una representación tridimensional de la IL-13 humana. El “1” gris resalta el epítipo de lebrikizumab, que se solapa con el epítipo del constructo 133 divulgado en el presente documento (véanse, por ejemplo, las Tablas 2–8). Estos epítopos también se solapan con el epítipo de IL-4R α en IL-13, mostrado en gris “2”. El epítipo de tralokunumab-ldrm (Adbry™) se muestra en gris “3”. El epítipo superpuesto de IL-13R α 1/IL-13R α 2 se muestra en gris “4”, y el epítipo de IL-13R α 2 (no superpuesto) se muestra en gris “5”.

[00232] **Figura 2** es un gráfico que representa el porcentaje de inhibición de la unión de IL-13 a las células HEK293 sobreexpresantes de IL13R α 1/IL-4R α que se han incubado con los anticuerpos anti-IL-13 de ingeniería indicados, según lo determinado por FACs.

[00233] **Figura 3** es un gráfico que representa el porcentaje de inhibición de la fosforilación de STAT6 inducida por IL-13 en células HT-29 que han sido incubadas con los anticuerpos anti-IL-13 de ingeniería indicados, según lo determinado por FACs.

[00234] **Figura 4** es un gráfico que representa el porcentaje de inhibición de la liberación inducida por IL-13 de la quimioquina regulada por el timo y la activación (TARC/CCL17) en el sobrenadante de cultivos de células A549 que se han incubado con los anticuerpos de ingeniería anti-IL-13 indicados, según se ha determinado mediante inmunoensayo enzimático (ELISA).

[00235] **Figura 5** es un gráfico que representa el porcentaje de inhibición de la liberación de TARC inducida por IL-13 en el sobrenadante de cultivos de células A549 que se han incubado con los anticuerpos de ingeniería anti-IL-13 indicados, según lo determinado por ELISA.

[00236] **Figura 6** es un gráfico que representa el porcentaje de inhibición de la proliferación inducida por IL-13 de células TF-1 que han sido incubadas con los anticuerpos anti IL-13 de ingeniería indicados, cuantificados mediante un ensayo CellTiter-Glo.

[00237] **Figura 7** es un gráfico que representa el porcentaje de inhibición de la fosforilación de STAT6 inducida por IL-13 en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) que han sido incubadas con los anticuerpos anti-IL-13 de ingeniería indicados, según lo determinado por FACs.

[00238] **Figura 8** es un gráfico que representa el porcentaje de inhibición de la expresión de CD23 inducida por IL-13 en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs) que han sido incubadas con los anticuerpos de ingeniería anti-IL-13 indicados, según lo determinado por FACs.

[00239] **Figura 9** es un gráfico que representa la concentración sérica (ng/mL) del constructo

133 y del lebrikizumab a lo largo del tiempo (días después de la inyección) en primates no humanos (NHPs). La vida media del Constructo 15 fue de 27,6 días, frente a los 17 a 18 días del lebrikizumab.

[00240] **Figura 10** es un gráfico que representa el $AUC_{0-\infty}$ normalizado ($C_{norm} \times \text{día}$) o área bajo la curva (AUC) desde la dosificación hasta el infinito, entre los anticuerpos con la sustitución YTE.

[00241] **Figura 11** es un gráfico que representa la concentración sérica (ng/mL) de los anticuerpos anti-IL-13 de ingeniería indicados administrados por vía intravenosa (IV) en NHPs.

[00242] **Figura 12** es un gráfico que representa la concentración sérica (ng/mL) de los anticuerpos anti-IL-13 de ingeniería indicados administrados por vía subcutánea (SQ) en NHPs.

[00243] **Figura 13** es un gráfico que representa el porcentaje de inhibición de la secreción de CCL2 inducida por IL-13 en células HaCaT que han sido incubadas con los anticuerpos anti-IL-13 de ingeniería indicados, según lo determinado por Luminex.

[00244] **Figura 14** es un gráfico que representa el porcentaje de inhibición de la secreción de CCL26 en células HaCaT que han sido incubadas con los anticuerpos anti-IL-13 de ingeniería indicados, determinado por Luminex.

[00245] **Figura 15** es un gráfico que representa el porcentaje de inhibición de la expresión del gen NTRK1 en las células HaCaT que se han incubado con los anticuerpos anti-IL-13 de ingeniería indicados, según lo determinado por el ensayo QuantiGene.

Descripción detallada

[00246] La señalización de IL-13 comienza con la unión de IL-13 a IL-13R α 1, formando un complejo inactivo que luego se une a IL-4R α para formar el heterodímero receptor activo completo. Este heterodímero receptor activo contribuye a la patogénesis de la dermatitis atópica. La presente divulgación se refiere, en parte, a anticuerpos anti-IL-13 que impiden la formación de este heterodímero.

[00247] Como se muestra en la Figura 1, una representación tridimensional de IL-13 humana, “1” gris resalta el epítipo de lebrikizumab, que se solapa con el epítipo de ciertos anticuerpos divulgados aquí. Es importante destacar que estos epítopos también se solapan con el epítipo IL-4R α de la IL-13. Sin querer atarse a la teoría, se cree que es probable que los anticuerpos que se unen a esta región impidan la formación del heterodímero IL-13R α 1-IL-4R α , limitando la señalización inflamatoria que conduce a la dermatitis atópica. Por el contrario, el epítipo de tralokunumab-ldrm (Adbry™), resaltado en gris “3”, no se solapa con el epítipo de IL-4R α en IL-13 y, por lo tanto, puede tener una capacidad más limitada para prevenir la heterodimerización.

Definiciones

[00248] A menos que se defina lo contrario, todos los términos de la técnica, notaciones y otra terminología científica utilizada en el presente documento pretenden tener los significados comúnmente entendidos por los expertos en la técnica. En algunos casos, los términos con significados comúnmente entendidos se definen en el presente documento para mayor claridad y/o para facilitar la referencia, y la inclusión de tales definiciones en el presente documento no debe interpretarse necesariamente como una diferencia con respecto a lo que generalmente se entiende en la técnica. Las técnicas y procedimientos descritos o referenciados en el presente documento son generalmente bien conocidos y comúnmente empleados utilizando metodologías convencionales por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, las metodologías de clonación molecular ampliamente utilizadas descritas en Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual 4th ed. (2012) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY.

En su caso, los procedimientos que implican el uso de kits y reactivos disponibles en el mercado se llevan a cabo generalmente de acuerdo con los protocolos y condiciones definidos por el fabricante, a menos que se indique lo contrario.

[00249] Tal como se utiliza en el presente documento, la forma singular “un”, “una”, “el” y “la” incluye referencias plurales a menos que se indique lo contrario.

[00250] Se entiende que los aspectos y las formas de realización de la invención descritos en el presente documento incluyen aspectos y formas de realización “que comprenden”, “que consisten” y “que consisten esencialmente en”.

[00251] Para todas las composiciones descritas en el presente documento, y todos los métodos que utilizan una composición descrita en el presente documento, las composiciones pueden comprender los componentes o pasos enumerados o pueden “consistir esencialmente en” los componentes o pasos enumerados. Cuando una composición se describe como “consistente esencialmente en” los componentes enumerados, la composición contiene los componentes enumerados y puede contener otros componentes que no afectan sustancialmente a la afección tratada, pero no contiene otros componentes que afecten sustancialmente a la afección tratada distintos de los componentes expresamente enumerados; o si la composición contiene componentes adicionales distintos de los enumerados que afectan sustancialmente a la afección tratada, la composición no contiene una concentración o cantidad suficiente de los componentes adicionales para afectar sustancialmente a la afección tratada. Cuando un método se describe como “consistente esencialmente en” los pasos enumerados, el método contiene los pasos enumerados y puede contener otros pasos que no afectan sustancialmente a la afección tratada, pero el método no contiene otros pasos que afecten sustancialmente a la afección tratada distintos de los pasos expresamente enumerados. Como ejemplo específico no limitativo, cuando una composición se describe como “constituida esencialmente por” un componente, la composición puede contener además cualquier cantidad de portadores, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y otros componentes que no afecten sustancialmente a la afección tratada.

[00252] El término “vector”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una molécula de ácido nucleico capaz de propagar otro ácido nucleico al que está unido. El término incluye el vector como estructura de ácido nucleico autorreplicante, así como el vector incorporado en el genoma de una célula huésped en donde se ha introducido. Ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de los ácidos nucleicos a los que están operativamente unidos. Tales vectores se denominan aquí “vectores de expresión”.

[00253] Los términos “célula huésped”, “línea celular huésped” y “cultivo celular huésped” se utilizan indistintamente y se refieren a células en donde se ha introducido un ácido nucleico exógeno, y a la progenie de dichas células. Las células huésped incluyen “transformantes” (o “células transformadas”) y “transfectantes” (o “células transfectadas”), cada una de las cuales incluye la célula transformada o transfectada primaria y la progenie derivada de ella. Dicha progenie puede no ser completamente idéntica en contenido de ácido nucleico a una célula madre, y puede contener mutaciones. Una “célula huésped recombinante” o “célula huésped” se refiere a una célula que incluye un polinucleótido exógeno, independientemente del método utilizado para la inserción, por ejemplo, captación directa, transducción, apareamiento f u otros métodos conocidos en la técnica para crear células huésped recombinantes.

[00254] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “eucariota” se refiere a organismos pertenecientes al dominio filogenético Eucarya, como animales (incluidos, pero sin

limitación, mamíferos, insectos, reptiles, aves, etc.), ciliados, plantas (incluidas, entre otras, monocotiledóneas, dicotiledóneas, algas, etc.), hongos, levaduras, flagelados, microsporidios, protistas, etc.

[00255] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “procariota” se refiere a organismos procariotas. Por ejemplo, un organismo no eucariota puede pertenecer al dominio filogenético Eubacteria (incluyendo, pero sin limitación, *Escherichia coli*, *Thermus thermophilus*, *Bacillus stearothermophilus*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, etc.) o Archaea (incluyendo, pero sin limitación, *Methanococcus*, etc.) o el dominio filogenético Archaea (incluidos, pero sin limitación, *Methanococcus jannaschii*, *Methanobacterium thermoautotrophicum*, *Halobacterium* como *Haloferax volcanii* y *Halobacterium species NRC-1*, *Archaeoglobus fulgidus*, *Pyrococcus furiosus*, *Pyrococcus horikoshii*, *Aeuropyrum pernix*, etc.).

[00256] Una “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” como se utiliza en el presente documento se refiere a una cantidad de compuesto terapéutico, como un anticuerpo anti-IL-13, administrado a un individuo, ya sea como dosis única o como parte de una serie de dosis, que es eficaz para producir o contribuir a un efecto terapéutico deseado, ya sea solo o en combinación con otra modalidad terapéutica. Ejemplos de un efecto terapéutico deseado son la mejora de una respuesta inmunitaria, la ralentización o el retraso del desarrollo tumoral; la estabilización de la enfermedad; la mejora de uno o más síntomas. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más dosis.

[00257] El término “tratar” (y sus variaciones, como “tratar” o “tratamiento”) se refiere a la intervención clínica en un intento de alterar el curso natural de una enfermedad o afección en un sujeto que la necesite. El tratamiento puede realizarse durante el curso de una patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen la prevención de la recurrencia de la enfermedad, el alivio de los síntomas, la disminución de cualquier consecuencia patológica directa o indirecta de la enfermedad, la prevención de la metástasis, la disminución de la tasa de progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de la enfermedad y la remisión o mejora del pronóstico.

[00258] El término “cantidad suficiente” significa una cantidad suficiente para producir un efecto deseado, por ejemplo, una cantidad suficiente para modular una respuesta inmunitaria en un sujeto.

[00259] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “sujeto” o “individuo” se refiere a un sujeto mamífero. Los sujetos ejemplares incluyen humanos, monos, perros, gatos, ratones, ratas, vacas, caballos, camellos, cabras, conejos y ovejas. En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano. En algunas formas de realización, el sujeto tiene una enfermedad o afección que puede tratarse con un anticuerpo proporcionado en el presente documento. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es un cáncer. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es una infección vírica.

[00260] El término “in vitro” se refiere a procesos que ocurren en una célula viva que crece separada de un organismo vivo, por ejemplo, creciendo en cultivo de tejidos.

[00261] El término “in vivo” se refiere a procesos que ocurren en un organismo vivo.

[00262] El término “prospecto” se utiliza para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos o de diagnóstico (por ejemplo, kits) que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, terapia combinada, contraindicaciones y/o advertencias relativas al uso de dichos

productos terapéuticos o de diagnóstico.

[00263] El término “composición farmacéutica” se refiere a una preparación que está en una forma tal que permite que la actividad biológica de un ingrediente activo contenido en ella sea eficaz para tratar a un sujeto, y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para el sujeto en las cantidades proporcionadas en la composición farmacéutica.

[00264] Los términos “coadministración”, “coadministrar” y “en combinación con” incluyen la administración de dos o más agentes terapéuticos de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos. En una forma de realización, los agentes están presentes en la célula o en el cuerpo del sujeto al mismo tiempo o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una forma de realización, los agentes terapéuticos se encuentran en la misma composición o forma de dosificación unitaria. En otras formas de realización, los agentes terapéuticos se encuentran en composiciones o formas de dosificación unitarias separadas. En determinadas formas de realización, un primer agente puede administrarse antes de la administración de un segundo agente terapéutico.

[00265] Los términos “modular” y “modulación” se refieren a reducir o inhibir o, alternativamente, activar o aumentar una variable mencionada.

[00266] Los términos “aumentar” y “activar” se refieren a un aumento del 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces o mayor en una variable recitada.

[00267] Los términos “reducir” e “inhibir” se refieren a una disminución del 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces o mayor en una variable recitada.

[00268] El término “aproximadamente” indica y abarca un valor indicado y un intervalo por encima y por debajo de ese valor. En determinadas formas de realización, el término “aproximadamente” indica el valor designado $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ o $\pm 1\%$. En determinadas formas de realización, cuando sea aplicable, el término “aproximadamente” indica el valor o valores designados $\pm$ una desviación estándar de dicho valor o valores.

[00269] El término “agonizar” se refiere a la activación de la señalización del receptor para inducir una respuesta biológica asociada con la activación del receptor. Un “agonista” es una entidad que se une a un receptor y lo agoniza.

[00270] El término “antagonizar” se refiere a la inhibición de la señalización del receptor para inhibir una respuesta biológica asociada con la activación del receptor. Un “antagonista” es una entidad que se une a un receptor y lo antagoniza.

[00271] Para cualquiera de las características estructurales y funcionales descritas en el presente documento, los métodos para determinar estas características son conocidos en la técnica.

[00272] El término “opcionalmente”, cuando se utiliza secuencialmente, incluye de una a todas las combinaciones enumeradas y contempla todas las subcombinaciones.

[00273] El término “aminoácido” se refiere a los veinte aminoácidos naturales más comunes. Los aminoácidos naturales incluyen alanina (Ala; A), arginina (Arg; R), asparagina (Asn; N), ácido aspártico (Asp; D), cisteína (Cys; C), ácido glutámico (Glu; E), glutamina (Gln; Q), glicina (Gly; G), histidina (His; H), isoleucina (Ile; I), leucina (Leu; L), lisina (Lys; K), metionina (Met; M), fenilalanina (Phe; F), prolina (Pro; P), serina (Ser; S), treonina (Thr; T), triptófano (Trp; W), tirosina (Tyr; Y) y valina (Val; V).

[00274] El término “afinidad” se refiere a la fuerza de la suma total de interacciones no covalentes entre un único sitio de unión de una molécula (por ejemplo, un anticuerpo) y su pareja de unión (por ejemplo, un antígeno o epítipo). A menos que se indique lo contrario, como se utiliza en el presente documento, “afinidad” se refiere a la afinidad de unión intrínseca, que refleja una interacción 1:1 entre los miembros de un par de unión (por ejemplo, anticuerpo y antígeno o epítipo).

[00275] El término “ k_d ” (seg^{-1}), tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la constante de velocidad de disociación de una interacción anticuerpo–antígeno particular. Este valor también se denomina valor koff.

[00276] El término “ k_a ” ($M^{-1} \times \text{seg}^{-1}$), tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la constante de velocidad de asociación de una interacción anticuerpo–antígeno particular. Este valor también se denomina valor kon.

[00277] El término “ KD ” (M), tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la constante de equilibrio de disociación de una interacción anticuerpo–antígeno particular. $KD = k_d/k_a$. En algunas formas de realización, la afinidad de un anticuerpo se describe en términos de la KD para una interacción entre dicho anticuerpo y su antígeno. Para mayor claridad, como es sabido en la técnica, un valor de KD menor indica una interacción de mayor afinidad, mientras que un valor de KD mayor indica una interacción de menor afinidad.

[00278] El término “ KA ” (M^{-1}), tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la constante de equilibrio de asociación de una interacción anticuerpo–antígeno particular. $KA = k_a/k_d$.

[00279] El término “anticuerpo” se utiliza en el presente documento en su sentido más amplio e incluye ciertos tipos de moléculas de inmunoglobulina que comprenden uno o más dominios de unión a antígeno que se unen específicamente a un antígeno o epítipo. Un anticuerpo incluye específicamente anticuerpos intactos (por ejemplo, inmunoglobulinas intactas), fragmentos de anticuerpos y anticuerpos multiespecíficos.

[00280] Un “anticuerpo anti-IL-13”, “anticuerpo IL-13” o “anticuerpo específico IL-13” es un anticuerpo, tal como se proporciona en el presente documento, que se une específicamente al antígeno IL-13.

[00281] El término “epítipo” significa una porción de un antígeno que se une específicamente a un anticuerpo.

[00282] El término “región hipervariable” o “HVR”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cada una de las regiones de un dominio variable de anticuerpo que son hipervariables en secuencia y/o forman bucles estructuralmente definidos (“bucles hipervariables”).

[00283] El término “dominio de unión a antígeno” se refiere a la porción de un anticuerpo que es capaz de unirse específicamente a un antígeno o epítipo.

[00284] El término “anticuerpo quimérico” se refiere a un anticuerpo en donde una parte de la cadena pesada y/o ligera se deriva de una fuente o especie particular, mientras que el resto de la cadena pesada y/o ligera se deriva de una fuente o especie diferente.

[00285] El término “anticuerpo humano” se refiere a un anticuerpo que posee una secuencia de aminoácidos correspondiente a la de un anticuerpo producido por un humano o una célula humana o derivado de una fuente no humana que utiliza un repertorio de anticuerpos humanos o secuencias codificantes de anticuerpos humanos (por ejemplo, obtenidas de fuentes humanas o diseñadas de novo). Los anticuerpos humanos excluyen específicamente los anticuerpos

humanizados.

[00286] El término “anticuerpo humanizado” se refiere a una proteína que tiene una secuencia que difiere de la secuencia de un anticuerpo derivado de una especie no humana por una o más sustituciones, supresiones y/o adiciones de aminoácidos, de tal manera que es menos probable que el anticuerpo humanizado induzca una respuesta inmunitaria, y/o induzca una respuesta inmunitaria menos grave, en comparación con el anticuerpo de la especie no humana, cuando se administra a un sujeto humano.

[00287] El término “anticuerpo multiespecífico” se refiere a un anticuerpo que comprende dos o más dominios de unión a antígeno diferentes que se unen colectivamente de forma específica a dos o más epítopos diferentes.

[00288] Un “anticuerpo monoespecífico” es un anticuerpo que comprende uno o más sitios de unión que se unen específicamente a un único epítipo. Un ejemplo de anticuerpo monoespecífico es una molécula IgG natural que, aunque es divalente (es decir, tiene dos dominios de unión a antígeno), reconoce el mismo epítipo en cada uno de los dos dominios de unión a antígeno. La especificidad de unión puede estar presente en cualquier valencia adecuada.

[00289] El término “anticuerpo monoclonal” se refiere a un anticuerpo de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos. Una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos comprende anticuerpos que son sustancialmente similares y que se unen al mismo epítipo o epítopos, excepto las variantes que pueden surgir normalmente durante la producción del anticuerpo monoclonal. Dichas variantes suelen estar presentes en cantidades mínimas. Un anticuerpo monoclonal se obtiene normalmente mediante un proceso que incluye la selección de un único anticuerpo a partir de una pluralidad de anticuerpos. Por ejemplo, el proceso de selección puede consistir en la selección de un clon único a partir de una pluralidad de clones, como un conjunto de clones de hibridoma, clones de fagos, clones de levadura, clones bacterianos u otros clones de ADN recombinante. El anticuerpo seleccionado puede alterarse aún más, por ejemplo, para mejorar la afinidad por la diana (“maduración por afinidad”), humanizar el anticuerpo, mejorar su producción en cultivo celular y/o reducir su inmunogenicidad en un sujeto.

[00290] El término “cadena única” se refiere a una molécula que comprende monómeros de aminoácidos unidos linealmente por enlaces peptídicos. En una forma de realización particular de este tipo, el C-terminal de la cadena ligera Fab está conectado al N-terminal de la cadena pesada Fab en la molécula Fab de cadena única. Como se describe con más detalle en el presente documento, un scFv tiene un dominio variable de cadena ligera (VL) conectado desde su extremo C-terminal al extremo N-terminal de un dominio variable de cadena pesada (VH) por una cadena polipeptídica. Alternativamente, el scFv comprende una cadena polipeptídica en donde el extremo C-terminal de la VH está conectado al extremo N-terminal de la VL por una cadena polipeptídica.

[00291] El “fragmento Fab” (también denominado fragmento de unión a antígeno) contiene el dominio constante (CL) de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH1) de la cadena pesada junto con los dominios variables VL y VH en las cadenas ligera y pesada respectivamente. Los dominios variables comprenden los bucles determinantes de la complementariedad (CDR, también denominados región hipervariable) que intervienen en la unión al antígeno. Los fragmentos Fab’ se diferencian de los Fab por la adición de unos pocos residuos en el extremo carboxi del dominio CH1 de la cadena pesada, incluyendo una o más

cisteínas de la región bisagra del anticuerpo.

[00292] Los fragmentos “F(ab')₂” contienen dos fragmentos Fab' unidos, cerca de la región bisagra, por enlaces disulfuro. Los fragmentos F(ab')₂ pueden generarse, por ejemplo, por métodos recombinantes o por digestión con pepsina de un anticuerpo intacto. Los fragmentos F(ab') pueden disociarse, por ejemplo, mediante tratamiento con β-mercaptoetanol.

[00293] Los fragmentos “Fv” comprenden un dímero no unido covalentemente de un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera.

[00294] El “Fv de cadena simple” o “sFv” o “scFv” incluye los dominios VH y VL de un anticuerpo, en donde estos dominios están presentes en una única cadena polipeptídica. En una forma de realización, el polipéptido Fv comprende además un polipéptido enlazador entre los dominios VH y VL que permite al scFv formar la estructura deseada para la unión al antígeno. Para una revisión de los scFv, véase Pluckthun en *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg y Moore eds., Springer-Verlag, Nueva York, pp. 269–315 (1994). Los fragmentos scFv del anticuerpo HER2 se describen en el documento WO93/16185; patente U.S. N.º 5.571.894; y patente U.S. N.º 5.587.458.

[00295] Los fragmentos “scFv–Fc” comprenden un scFv unido a un dominio Fc. Por ejemplo, un dominio Fc puede estar unido al C-terminal del scFv. El dominio Fc puede seguir al VH o al VL, dependiendo de la orientación de los dominios variables en el scFv (es decir, VH–VL o VL–VH). Puede utilizarse cualquier dominio Fc adecuado conocido en la técnica o descrito en el presente documento. En algunos casos, el dominio Fc comprende un dominio Fc IgG4.

[00296] El término “anticuerpo de dominio único” o “sdAb” se refiere a una molécula en donde un dominio variable de un anticuerpo se une específicamente a un antígeno sin la presencia del otro dominio variable. Los anticuerpos de dominio único, y sus fragmentos, se describen en Arabi Ghahroudi et al., *FEBS Letters*, 1998, 414:521–526 y Muyldermans et al., *Trends in Biochem. Sci.*, 2001, 26:230–245, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad. Los anticuerpos de dominio único también se conocen como sdAbs o nanobodies. Los sdabs son bastante estables y fáciles de expresar como pareja de fusión con la cadena Fc de un anticuerpo (Harmsen MM, De Haard HJ (2007). “Properties, production y applications of camelid single-domain antibody fragments”. *Appl. Microbiol Biotechnol.* 77(1): 13–22).

[00297] Los términos “anticuerpo de longitud completa”, “anticuerpo intacto” y “anticuerpo entero” se utilizan aquí indistintamente para referirse a un anticuerpo que tiene una estructura sustancialmente similar a la estructura de un anticuerpo natural y que tiene cadenas pesadas que comprenden una región Fc. Por ejemplo, cuando se utiliza para referirse a una molécula IgG, un “anticuerpo completo” es un anticuerpo que comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras.

[00298] El término “fragmento de anticuerpo” se refiere a un anticuerpo que comprende una porción de un anticuerpo intacto, como la región variable o de unión a antígeno de un anticuerpo intacto. Los fragmentos de anticuerpo incluyen, por ejemplo, fragmentos Fv, fragmentos Fab, fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fab', fragmentos scFv (sFv) y fragmentos scFv–Fc.

[00299] El término “dominio Fc” o “región Fc” se utiliza en el presente documento para definir una región C-terminal de una cadena pesada de inmunoglobulina que contiene al menos una porción de la región constante. El término incluye regiones Fc de secuencia nativa y regiones Fc variantes.

[00300] El término “sustancialmente purificada” se refiere a un constructo descrito en el presente documento o variante del mismo, que puede estar sustancial o esencialmente libre de

componentes que normalmente acompañan o interactúan con la proteína tal como se encuentra en su entorno natural, es decir, una célula nativa o célula huésped en el caso de un anticuerpo producido recombinantemente que, en determinadas formas de realización, está sustancialmente libre de material celular incluye preparaciones de proteína que tienen menos de

5 aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 25%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 15%, menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 4%, menos de aproximadamente 3%, menos de aproximadamente 2% o menos de aproximadamente 1% (en peso seco) de proteína contaminante.

10 **[00301]** El término porcentaje de “identidad”, en el contexto de dos o más secuencias de ácido nucleico o polipéptido, se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que tienen un porcentaje especificado de nucleótidos o residuos de aminoácidos que son iguales, cuando se comparan y alinean para obtener la máxima correspondencia, según se mide utilizando uno de los algoritmos de comparación de secuencias descritos a continuación (por ejemplo, utilizando

15 programas informáticos de acceso público como BLAST, BLASTP, BLASTN, BLAST-2, ALIGN, MEGALIGN (DNASTAR), CLUSTALW, CLUSTAL OMEGA o MUSCLE u otros algoritmos disponibles para expertos) o mediante inspección visual. El software para realizar análisis BLAST está disponible públicamente a través del Centro Nacional de Información Biotecnológica (ncbi.nlm.nih.gov). Los expertos en la técnica pueden determinar los parámetros adecuados para

20 alinear secuencias, incluidos los algoritmos necesarios para lograr la máxima alineación en toda la longitud de las secuencias comparadas. Dependiendo de la aplicación, el porcentaje de “identidad” puede existir sobre una región de la secuencia que se compara, por ejemplo, sobre un dominio funcional, o, alternativamente, existir sobre toda la longitud de las dos secuencias que se comparan.

25 **[00302]** Para la comparación de secuencias, normalmente una secuencia actúa como secuencia de referencia con la que se comparan las secuencias de prueba. Cuando se utiliza un algoritmo de comparación de secuencias, las secuencias de prueba y de referencia se introducen en una computadora, se designan las coordenadas de la subsecuencia, si es necesario, y se designan los parámetros del programa del algoritmo de secuencias. A continuación, el algoritmo

30 de comparación de secuencias calcula el porcentaje de identidad de secuencia de la secuencia o secuencias de prueba con respecto a la secuencia de referencia, basándose en los parámetros de programa designados.

[00303] La alineación óptima de secuencias para su comparación puede realizarse, por ejemplo, mediante el algoritmo de homología local de Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482

35 (1981), por el algoritmo de alineación por homología de Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970), por el método de búsqueda de similitudes de Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988), por implementaciones informáticas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.) o por inspección visual (véase en general Ausubel et al.,

40 infra).

[00304] Los intervalos mencionados en el presente documento se entienden como una abreviatura de todos los valores dentro del intervalo, incluidos los puntos finales mencionados. Por ejemplo, se entiende que un intervalo de 1 a 50 incluye cualquier número, combinación de

45 números o subintervalo del grupo formado por 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, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42,

43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 y 50.

[00305] Debe tenerse en cuenta que, tal como se utilizan en la especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

5 **Anticuerpos anti-IL-13**

Estructura del anticuerpo

[00306] La presente solicitud proporciona anticuerpos y composiciones que comprenden un anticuerpo que se une a IL-13.

[00307] Los genes de inmunoglobulina reconocidos incluyen los genes de región constante kappa, lambda, alfa, gamma, delta, épsilon y mu, así como los innumerables genes de región variable de inmunoglobulina. Las cadenas ligeras se clasifican como kappa o lambda. La “clase” de un anticuerpo o inmunoglobulina se refiere al tipo de dominio constante o región constante que posee su cadena pesada. Existen cinco clases principales de anticuerpos: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y varias de ellas pueden dividirse a su vez en subclases (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Los dominios constantes de la cadena pesada que corresponden a las distintas clases de inmunoglobulinas se denominan α , δ , ϵ , γ y μ , respectivamente.

[00308] Una unidad estructural de inmunoglobulina (anticuerpo) ejemplar se compone de dos pares de cadenas polipeptídicas, cada par con una cadena “ligera” (aproximadamente 25 kD) y una cadena “pesada” (aproximadamente 50–70 kD). El dominio N-terminal de cada cadena define una región variable de entre 100 y 110 aminoácidos o más, responsable principalmente del reconocimiento del antígeno. Los términos cadena ligera variable (VL) y cadena pesada variable (VH) se refieren a estos dominios de cadena ligera y pesada respectivamente. La cadena pesada de la IgG1 comprende los dominios VH, CH1, CH2 y CH3 desde el extremo N hasta el extremo C, respectivamente. La cadena ligera comprende los dominios VL y CL desde el N- al C-terminal. La cadena pesada IgG1 comprende una bisagra entre los dominios CH1 y CH2. En determinadas formas de realización, los constructos de inmunoglobulina comprenden al menos un dominio de inmunoglobulina de IgG, IgM, IgA, IgD o IgE conectado a un polipéptido terapéutico. En algunas formas de realización, el dominio de inmunoglobulina que se encuentra en un anticuerpo proporcionado en el presente documento, procede o se deriva de un constructo basado en inmunoglobulina, como un diabody o un nanobody. En determinadas formas de realización, los constructos de inmunoglobulina descritas en el presente documento comprenden al menos un dominio de inmunoglobulina de un anticuerpo de cadena pesada, como un anticuerpo de camélido. En determinadas formas de realización, los constructos de inmunoglobulina descritas en el presente documento comprenden al menos un dominio de inmunoglobulina de un anticuerpo de mamífero, como un anticuerpo bovino, un anticuerpo humano, un anticuerpo de camélido, un anticuerpo de ratón o cualquier anticuerpo quimérico.

[00309] En algunas formas de realización, los anticuerpos aquí proporcionados comprenden una cadena pesada. En una forma de realización, la cadena pesada es una IgA. En una forma de realización, la cadena pesada es una IgD. En una forma de realización, la cadena pesada es una IgE. En una forma de realización, la cadena pesada es una IgG. En una forma de realización, la cadena pesada es una IgM. En una forma de realización, la cadena pesada es una IgG1. En una forma de realización, la cadena pesada es una IgG2. En una forma de realización, la cadena pesada es una IgG3. En una forma de realización, la cadena pesada es una IgG4. En una forma de realización, la cadena pesada es una IgA1. En una forma de realización, la cadena pesada es una IgA2.

[00310] En algunas formas de realización, un anticuerpo es un anticuerpo IgG1. En algunas formas de realización, un anticuerpo es un anticuerpo IgG3. En algunas formas de realización, un anticuerpo es un anticuerpo IgG2. En algunas formas de realización, un anticuerpo es un anticuerpo IgG4.

5 [00311] Generalmente, los anticuerpos nativos de cuatro cadenas comprenden seis regiones hipervariables (HVR); tres en la VH (H1, H2, y H3), y tres en la VL (L1, L2, y L3). Las HVR comprenden generalmente residuos de aminoácidos de los bucles hipervariables y/o de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR), siendo estas últimas las de mayor variabilidad de secuencia y/o implicadas en el reconocimiento del antígeno. Con la excepción de
10 la CDR1 en VH, las CDR generalmente comprenden los residuos de aminoácidos que forman los bucles hipervariables. Los HVR también se denominan CDR, y estos términos se utilizan aquí indistintamente en referencia a porciones de la región variable que forman las regiones de unión a antígeno. Esta región particular ha sido descrita por Kabat et al., U.S. Dept. of Health y Human Services, Sequences of Proteins of Immunological Interest (1983) y por Chothia et al., J Mol Biol
15 196:901–917 (1987), donde las definiciones incluyen solapamiento o subconjuntos de residuos de aminoácidos cuando se comparan entre sí. No obstante, la aplicación de cualquiera de las dos definiciones para referirse a una CDR de un anticuerpo o variantes del mismo se entiende dentro del ámbito del término tal como se define y utiliza en el presente documento. Los números exactos de residuos que abarcan una CDR particular variarán dependiendo de la secuencia y el
20 tamaño de la CDR. Los expertos en la técnica pueden determinar rutinariamente qué residuos comprenden una CDR particular dada la secuencia de aminoácidos de la región variable del anticuerpo.

[00312] Los límites de secuencia de aminoácidos de una CDR pueden determinarse por un experto en la técnica utilizando cualquiera de los esquemas de numeración conocidos, incluidos
25 los descritos por Kabat et al., supra (“Kabat” esquema de numeración); Al–Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol., 273:927–948 (esquema de numeración “Chothia”); MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol. 262:732–745 (esquema de numeración “Contact”); Lefranc et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27:55–77 (esquema de numeración “IMGT”); y Honegge y Plückthun, J. Mol. Biol., 2001, 309:657–70 (esquema de numeración “AHO”); cada uno de los cuales se incorpora por referencia
30 en su totalidad.

[00313] La Tabla 1 proporciona las posiciones de CDR–L1, CDR–L2, CDR–L3, CDR–H1, CDR–H2, y CDR–H3 identificadas por los esquemas de Kabat y Chothia. Para CDR–H1, la numeración de residuos se proporciona utilizando los esquemas de numeración de Kabat y Chothia.

35 [00314] Las CDR pueden asignarse, por ejemplo, utilizando software de numeración de anticuerpos, como Abnum, disponible en www.bioinf.org.uk/abs/abnum/, y descrito en Abhinandan y Martin, Immunology, 2008, 45:3832–3839, incorporado por referencia en su totalidad.

Tabla 1. Residuos en CDR según los esquemas de numeración de Kabat y Chothia
40 Residuos en las CDR según los esquemas de numeración de Kabat y Chothia.

Tabla 1		
CDR	Kabat	Chothia
L1	L24–L34	L24–L34
L2	L50–L56	L50–L56

L3	L89–L97	L89–L97
H1 (numeración de Kabat)	H31–H35B	H26–H32 o H34*
H1 (numeración de Chothia)	H31–H35	H26–H32
H2	H50–H65	H52–H56
H3	H95–H102	H95–H102

* El C–terminal de la CDR–H1, cuando se numera utilizando la convención de numeración de Kabat, varía entre H32 y H34, dependiendo de la longitud de la CDR.

[00315] El “esquema de numeración EU” se utiliza generalmente cuando se hace referencia a un residuo en una región constante de cadena pesada de anticuerpo (por ejemplo, como se informa en Kabat et al., supra). A menos que se indique lo contrario, el esquema de numeración EU se utiliza para referirse a residuos en regiones constantes de cadena pesada de anticuerpo descritas en el presente documento.

[00316] Un ejemplo de dominio de unión a antígeno es un dominio de unión a antígeno formado por un dímero VH–VL de un anticuerpo. Otro ejemplo de un dominio de unión a antígeno es un dominio de unión a antígeno formado por diversificación de ciertos bucles del décimo dominio de fibronectina tipo III de una Adnectina. Un dominio de unión a antígeno puede incluir CDR 1, 2, y 3 de una cadena pesada en ese orden; y CDR 1, 2, y 3 de una cadena ligera en ese orden.

[00317] Los epítopos consisten frecuentemente en residuos de aminoácidos accesibles en superficie y/o cadenas laterales de azúcar y pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Los epítopos conformacionales y no conformacionales se distinguen en que la unión a los primeros, pero no a los segundos, puede perderse en presencia de disolventes desnaturalizantes. Un epítipo puede comprender residuos de aminoácidos que intervienen directamente en la unión y otros residuos de aminoácidos que no intervienen directamente en la unión. El epítipo al que se une un anticuerpo puede determinarse utilizando técnicas conocidas para la determinación de epítopos como, por ejemplo, pruebas de unión de anticuerpos a variantes de IL–13 con diferentes mutaciones puntuales o a variantes quiméricas de IL–13.

[00318] Para detectar anticuerpos que se unen a un epítipo en un antígeno diana unido por un anticuerpo de interés (por ejemplo, IL–13), se puede realizar un ensayo rutinario de bloqueo cruzado como el descrito en Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow y David Lane (1988). Alternativa o adicionalmente, el mapeo de epítopos puede realizarse por métodos conocidos en la técnica.

[00319] Los anticuerpos quiméricos son anticuerpos en donde una parte de la cadena pesada y/o ligera se deriva de una fuente o especie particular, mientras que el resto de la cadena pesada y/o ligera se deriva de una fuente o especie diferente.

[00320] Los anticuerpos humanos son anticuerpos que poseen una secuencia de aminoácidos correspondiente a la de un anticuerpo producido por un humano o una célula humana o derivado de una fuente no humana que utiliza un repertorio de anticuerpos humanos o secuencias codificantes de anticuerpos humanos (por ejemplo, obtenidas de fuentes humanas o diseñadas de novo). Los anticuerpos humanos excluyen específicamente los anticuerpos humanizados.

[00321] Un anticuerpo humanizado tiene una secuencia que difiere de la secuencia de un anticuerpo derivado de una especie no humana por una o más sustituciones, supresiones y/o adiciones de aminoácidos, de tal manera que es menos probable que el anticuerpo humanizado induzca una respuesta inmunitaria, y/o induzca una respuesta inmunitaria menos grave, en

comparación con el anticuerpo de la especie no humana, cuando se administra a un sujeto humano. En una forma de realización, ciertos aminoácidos en los dominios marco y constante de las cadenas pesada y/o ligera del anticuerpo de especie no humana se mutan para producir el anticuerpo humanizado. En otra forma de realización, el dominio o dominios constantes de un anticuerpo humano se fusionan con el dominio o dominios variables de una especie no humana. En otra forma de realización, uno o más residuos de aminoácidos en una o más secuencias CDR de un anticuerpo no humano se cambian para reducir la inmunogenicidad probable del anticuerpo no humano cuando se administra a un sujeto humano, en donde los residuos de aminoácidos cambiados no son críticos para la unión inmuno-específica del anticuerpo a su antígeno o los cambios en la secuencia de aminoácidos que se hacen son cambios conservadores, de tal manera que la unión del anticuerpo humanizado al antígeno no es significativamente peor que la unión del anticuerpo no humano al antígeno. Pueden encontrarse ejemplos de cómo fabricar anticuerpos humanizados en las patentes U.S. Nros. 6.054.297, 5.886.152 y 5.877.293. Para más detalles, véase Jones et al., *Nature*, 1986, 321:522–525; Riechmann et al., *Nature*, 1988, 332:323–329; y Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 1992, 2:593–596, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

[00322] Los dos o más epítopos diferentes pueden ser epítopos del mismo antígeno (por ejemplo, una única IL–13) o de antígenos diferentes (por ejemplo, moléculas de IL–13 diferentes o una molécula de IL–13 y una molécula no IL–13). En algunas formas de realización, un anticuerpo multiespecífico se une a dos epítopos diferentes (es decir, un “anticuerpo biespecífico”). En algunas formas de realización, un anticuerpo multiespecífico se une a tres epítopos diferentes (es decir, un “anticuerpo triespecífico”).

[00323] Los anticuerpos anti–IL–13 pueden incluir los descritos en el presente documento, como los clones expuestos en los dibujos y/o tablas. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende un andamiaje alternativo. En algunas formas de realización, el anticuerpo consiste en un andamio alternativo. En algunas formas de realización, el anticuerpo consiste esencialmente en un andamio alternativo. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende un fragmento de anticuerpo. En algunas formas de realización, el anticuerpo consiste en un fragmento de anticuerpo. En algunas formas de realización, el anticuerpo consiste esencialmente en un fragmento de anticuerpo.

[00324] En algunas formas de realización, los anticuerpos son anticuerpos monoclonales.

[00325] En algunas formas de realización los anticuerpos son anticuerpos policlonales.

[00326] En algunas formas de realización los anticuerpos son producidos por hibridomas. En otras formas de realización, los anticuerpos son producidos por células recombinantes diseñadas para expresar los dominios variables y constantes deseados.

[00327] En algunas formas de realización, los anticuerpos pueden ser anticuerpos de cadena simple u otros derivados de anticuerpos que conservan la especificidad de antígeno y la región inferior de bisagra o una variante de la misma.

[00328] En algunas formas de realización, los anticuerpos pueden ser anticuerpos polifuncionales, anticuerpos recombinantes, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, fragmentos o variantes de los mismos. En determinadas formas de realización, el fragmento de anticuerpo o un derivado del mismo se selecciona entre un fragmento Fab, un fragmento Fab’2, una CDR y un ScFv.

[00329] En algunas formas de realización, los anticuerpos son capaces de formar un inmunocomplejo. Por ejemplo, un inmunocomplejo puede ser una célula tumoral cubierta por

anticuerpos.

[00330] Para la comparación de secuencias, normalmente una secuencia actúa como secuencia de referencia con la que se comparan las secuencias de prueba. Cuando se utiliza un algoritmo de comparación de secuencias, las secuencias de prueba y de referencia se introducen en una computadora, se designan las coordenadas de la subsecuencia, si es necesario, y se designan los parámetros del programa del algoritmo de secuencias. A continuación, el algoritmo de comparación de secuencias calcula el porcentaje de identidad de secuencia de la secuencia o secuencias de prueba con respecto a la secuencia de referencia, basándose en los parámetros de programa designados.

[00331] La alineación óptima de secuencias para su comparación puede realizarse, por ejemplo, mediante el algoritmo de homología local de Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981), por el algoritmo de alineación por homología de Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970), por el método de búsqueda de similitudes de Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988), por implementaciones informáticas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.) o por inspección visual (véase en general Ausubel et al., infra).

[00332] Un ejemplo de algoritmo adecuado para determinar el porcentaje de identidad de secuencia y la similitud de secuencia es el algoritmo BLAST, que se describe en Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403–410 (1990). Los programas informáticos para realizar análisis BLAST están a disposición del público a través del National Center for Biotechnology Information (www.ncbi.nlm.nih.gov/).

Secuencias de los anticuerpos IL–13

Dominios VH

[00333] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una secuencia VH seleccionada de SEQ ID NO: 1–32 y 470.

[00334] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una secuencia VH que tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una secuencia VH ilustrativa proporcionada en la SEQ ID NO: 1–32 y 470. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una secuencia V_H proporcionada en la SEQ ID NO: 1–32 y 470, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadoras. En algunas formas de realización, los anticuerpos descritos en este párrafo se denominan en el presente documento “variantes”. En algunas formas de realización, dichas variantes se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, dichas variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener anticuerpos.

Dominios VL

[00335] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una secuencia VL seleccionada de SEQ ID NO: 33–57 y 471.

[00336] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una secuencia VL que tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una secuencia VL ilustrativa proporcionada en los SEQ ID NO: 33–57 y 471. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una secuencia VL proporcionada en la SEQ ID NO: 33–57 y 471 con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadoras. En algunas formas de realización, los anticuerpos descritos en este párrafo se denominan en el presente documento “variantes”. En algunas formas de realización, dichas variantes se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, dichas variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener anticuerpos.

Combinaciones VH–VL

[00337] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una secuencia VH seleccionada de SEQ ID NO: 1–32 y 470; y una secuencia VL seleccionada de SEQ ID NO: 33–57 y 471, tal como la combinación VH–VL establecida en la Tabla 2, a continuación.

[00338] En determinados aspectos, cualquiera de las SEQ ID NO: 1–32 y 470 puede combinarse con cualquiera de las SEQ ID NO: 33–57 y 471.

[00339] En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 1–32 y 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 49.

[00340] En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 1–32 y 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 51.

[00341] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una secuencia VH que tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una secuencia VH ilustrativa proporcionada en la SEQ ID NO: 1–32 y 470; y una secuencia VL que tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una secuencia VL ilustrativa proporcionada en la SEQ ID NO: 33–57 y 471. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una secuencia VH proporcionada en la SEQ ID NO: 1–32 y 470, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 sustituciones de aminoácidos; y una secuencia VL proporcionada en la SEQ ID NO: 33–57 y 471, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadoras. En algunas formas de realización, los anticuerpos descritos en este párrafo se denominan en el presente documento “variantes”. En algunas formas de realización, dichas variantes se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido

en la técnica o descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, dichas variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener anticuerpos.

- 5 **[00342]** En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una secuencia VH y una secuencia VL seleccionadas de combinaciones establecidas en la Tabla 2, de abajo. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 1 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 33. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una
- 10 secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 2 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 33. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35. En determinadas formas
- 15 de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida
- 20 en la SEQ ID NO: 35. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 36. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 36. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en
- 25 la SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 36. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 36. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 36. En determinadas formas de realización, el anticuerpo
- 30 comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39. En
- 35 determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 39. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL
- 40 establecida en la SEQ ID NO: 40. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 40. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 40. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH
- 45 establecida en la SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 40. En

[illegible]

[illegible]

[00343] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de región marco seleccionada a partir de una secuencia establecida en la SEQ ID NO: 198–229, 255–256, 258–259, 261–285, 311–315, 317–342, 368–369, 371–399, y 540–580. En determinadas formas de realización, el

anticuerpo aislado comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende 1, 2, 3 o 4 secuencias de región marco seleccionadas de una secuencia establecida en los SEQ ID NO: 198–229, 255–256, 258–259, 261–285, 311–315, 317–342, 368–369, 371–399, y 540–580.

[00344] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de región marco seleccionada a partir de una secuencia establecida en la SEQ ID NO: 230–231, 233–235, 239, 241–254, 286, 288, 290–291, 293, 296–310, 343–345, 347, 400–424, y 581–609. En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende un dominio variable de cadena ligera que comprende 1, 2, 3 o 4 secuencias de región marco seleccionadas de una secuencia establecida en los SEQ ID NO: 230–231, 233–235, 239, 241–254, 286, 288, 290–291, 293, 296–310, 343–345, 347, 400–424 y 581–609.

[00345] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende 1, 2, 3 o 4 secuencias de región marco seleccionadas de una secuencia establecida en la SEQ ID NO: 198–229, 255–256, 258–259, 261–285, 311–315, 317–342, 368–369, 371–399, y 540–580, y comprende un dominio variable de cadena ligera que comprende 1, 2, 3 o 4 secuencias de región marco seleccionadas de una secuencia establecida en los SEQ ID NO: 230–231, 233–235, 239, 241–254, 286, 288, 290–291, 293, 296–310, 343–345, 347, 400–424, y 581–609.

Tabla 2. Secuencias VH–VL del anticuerpo anti–interleuquina (IL)–13

ID de constructo	Nombres de VH; VL; HC constante; y LC constante, respectivamente*	Secuencia VH	Secuencia VL
1 (Lebrikizumab)	Lebrikizumab – HC; Lebrikizumab – LC; IgG4–SP; LC kappa humana	QVTLRESGPALVKPTQTLTL TCTVSGFSLSAYSVNWIRQP PGKALEWLAMIWGDGKIVYN SALKSRLTISKDTSKNQVVLT MTNMDPVDATYYCAGDGY YPYAMDNDWGQGS�TVSS (SEQ ID NO: 470)	DIVMTQSPDSLVS�GERATINC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLESGVPDR FSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQNNEDPRTFGGGTKV EIK (SEQ ID NO: 471)
2	Lebrikizumab – HC; Lebrikizumab – LC; hIgG1–LAGA YTE; LC kappa humana	QVTLRESGPALVKPTQTLTL TCTVSGFSLSAYSVNWIRQP PGKALEWLAMIWGDGKIVYN SALKSRLTISKDTSKNQVVLT MTNMDPVDATYYCAGDGY YPYAMDNDWGQGS�TVSS (SEQ ID NO: 470)	DIVMTQSPDSLVS�GERATINC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLESGVPDR FSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQNNEDPRTFGGGTKV EIK (SEQ ID NO: 471)
3	HC0; LC0; hIgG1–LAGA YTE; LC kappa humana	QVQLQESGPGLVAPSQSLSI TCTVSGFSLNAYSVNWVRQ PPGKGLEWLGMIWGDGKIV YNSALKSRLNISKDSSKSQV FLKMSSLQSDDTARYYCAG DGYYPYAMDNDWGHGTSVTV SS (SEQ ID NO: 1)	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLESGVPARF SGSGSRTDFTLTIDPVEADDAA SYYCQQNNEDPRTFGGGTKLEI K (SEQ ID NO: 33)
4	HC0_M; LC0; hIgG1–LAGA YTE; LC kappa humana	QVQLQESGPGLVAPSQSLSI TCTVSGFSLNAYSVNWVRQ PPGKGLEWLGMIWGDGKIV	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLESGVPARF

		YNSALKSRLTISKDSSKSQVF LKMSSLQSDDTARYYCAGD GYYPYAMDNDWGHGTSVTVS S (SEQ ID NO: 2)	SGSGSRTDFTLTIDPVEADDAA SYYCQQNNEDPRTFGGGTKLEI K (SEQ ID NO: 33)
5	HC1; LC2; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGFSLNAYSVNWIRQP PGKGLEWLGMWGDGKIVY NSALKSRLTISKDSSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAGDGY YPYAMDNDWGQGTTTVTVSS (SEQ ID NO: 3)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSRTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 35)
6	HC2; LC2; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGFSLNAYSVNWVR QAPGQGLEWLGMWGDGKI VYNSALKSRLTITKDSSTSTV YMESSLRSED TAVYYCAGD GYYPYAMDNDWGQGTTTVTVS S (SEQ ID NO: 4)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSRTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 35)
7	HC3; LC2; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGFSLNAYSVNWVR QAPGQGLEWLGMWGDGKI VYNSALKSRLTITKDSSTSTV YMESSLRSED TAVYYCAGD GYYPYAMDNDWGQGTTTVTVS S (SEQ ID NO: 5)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSRTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 35)
8	HC4; LC2; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLKTED TAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTTVTV SS (SEQ ID NO: 6)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSRTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 35)
9	HC5; LC2; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAED TAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTTVTV SS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSRTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 35)
10	HC1; LC3; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGFSLNAYSVNWIRQP PGKGLEWLGMWGDGKIVY NSALKSRLTISKDSSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAGDGY YPYAMDNDWGQGTTTVTVSS (SEQ ID NO: 3)	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQAPRLLIYLASNLESGIPARF SGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 36)
11	HC2; LC3; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGFSLNAYSVNWVR QAPGQGLEWLGMWGDGKI	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQAPRLLIYLASNLESGIPARF

		VYNSALKSRLTITKDSSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAGD GYYPYAMDNDWGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 4)	SGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 36)
12	HC3; LC3; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGFSLNAYSVNWVR QAPGQGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTITKDSSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAGD GYYPYAMDNDWGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 5)	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQAPRLLIYLASNLESGIPARF SGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 36)
13	HC4; LC3; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLVESGGGLVKPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLKTEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVTV SS (SEQ ID NO: 6)	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQAPRLLIYLASNLESGIPARF SGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 36)
14	HC5; LC3; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVTV SS (SEQ ID NO: 7)	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQAPRLLIYLASNLESGIPARF SGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 36)
15	HC1; LC6; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGFSLNAYSVNWIRQP PGKGLEWLGMIWGDGKIVY NSALKSRLTISKDSSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAGDGY YPYAMDNDWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 3)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITIC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
16	HC2; LC6; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGFSLNAYSVNWVR QAPGQGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTITKDSSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAGD GYYPYAMDNDWGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 4)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITIC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
17	HC3; LC6; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGFSLNAYSVNWVR QAPGQGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTITKDSSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAGD GYYPYAMDNDWGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 5)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITIC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
18	HC4; LC6; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLVESGGGLVKPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITIC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF

		VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLKTEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVTV SS (SEQ ID NO: 6)	SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
19	HC5; LC6; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVTV SS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITIC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
20	HC1; LC7; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGFSLNAYSVNWIRQP PGKGLEWLGMIWGDGKIVY NSALKSRLTISKDSSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAGDGY YPYAMDNDWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 3)	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQAPRLLIYLASNLESGIPARF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYCQQNNEDPRTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO: 40)
21	HC2; LC7; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGFSLNAYSVNWVR QAPGQGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTITKDSSTSTV YMESSLRSED TAVYYCAGD GYYPYAMDNDWGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 4)	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQAPRLLIYLASNLESGIPARF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYCQQNNEDPRTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO: 40)
22	HC3; LC7; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGFSLNAYSVNWVR QAPGQGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTITKDSSTSTV YMESSLRSED TAVYYCAGD GYYPYAMDNDWGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 5)	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQAPRLLIYLASNLESGIPARF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYCQQNNEDPRTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO: 40)
23	HC4; LC7; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLKTEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVTV SS (SEQ ID NO: 6)	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQAPRLLIYLASNLESGIPARF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYCQQNNEDPRTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO: 40)
24	HC5; LC7; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVTV SS (SEQ ID NO: 7)	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQAPRLLIYLASNLESGIPARF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYCQQNNEDPRTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO: 40)
25	HC6; LC9; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGGSLNAYSVNWVRQ PPGKGLEWLGMIWGDGKIV	DIVLTQSPASLAVSPGERATISC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLESGVPDR

		YNSALKSRLTISLDTSKSQVF LKMSLTAADTAVYYCARDG YYPYAMDNDWGQGTDTVSS (SEQ ID NO: 8)	FSGSGSGTDFTLTISRVEADDV AVYYCQNNEDPRTFGGGTKL EIK (SEQ ID NO: 42)
26	HC7; LC10; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	QVQLQESGPGLVKPSSETLSL TCTVSGGSLNAYSWNWVRQ PPGKGLEWLGYYIGDGKTN YNPALKSRLTISLDTSKSQVF LKMSLTAADTAVYYCARDG YYYYAMDNDWGQGTDTVSS (SEQ ID NO: 9)	DIVLTQSPASLAVSPGERATISC RASQSVDSNGNPNFLHWYQQK GQPPKLLIYLASNRESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISRVEADDVA VYYCQNNHTPRTFGGGTKLEI K (SEQ ID NO: 43)
90	HC5; LC6; hlgG1– LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTDTV SS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
91	HC5; LC6_m1; hlgG1–LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTDTV SS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSRMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 44)
92	HC5; LC6_m2; hlgG1–LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTDTV SS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSSMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 45)
93	HC5; LC6_m3; hlgG1–LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTDTV SS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIRLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 46)
94	HC5; LC6_m4; hlgG1–LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTDTV SS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIFLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 47)
95	HC5; LC6_m5; hlgG1–LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASHLESGVPSRF

		VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 7)	SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 48)
96	HC5; LC6_m6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASDLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 49)
97	HC5; LC6_m7; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASQLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 50)
98	HC5; LC6_m8; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASELESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 51)
99	HC5; LC6_m9; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNHEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 52)
100	HC5; LC6_m10; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNYEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 53)
101	HC5; LC6_m11; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNSEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 54)
102	HC5; LC6_m12; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF

		VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 7)	SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQNNRDPRTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO: 55)
103	HC5; LC6_m13; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQNNDDPRTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO: 56)
104	HC5; LC6_m14; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQNNQDPRTFGGGTKVE IK (SEQ ID NO: 57)
105	HC5_m1; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGYSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 10)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
106	HC5_m2; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLRAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 11)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
107	HC5_m3; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLHAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 12)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
108	HC5_m4; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLDAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 13)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
109	HC5_m5; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLYAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF

		VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 14)	SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
110	HC5_m6; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLSAVSNNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 15)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNFSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
111	HC5_m7; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNRYSVNNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 16)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNFSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
112	HC5_m8; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNKYSVNNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 17)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNFSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
113	HC5_m9; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNHYSVNNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 18)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNFSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
114	HC5_m10; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNQYSVNNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 19)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNFSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
115	HC5_m11; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNEYSVNNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 20)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNFSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
116	HC5_m12; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNSYSVNNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNFSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF

		VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 21)	SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
117	HC5_m13; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNYYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 22)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
118	HC5_m14; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAESVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 23)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
119	HC5_m15; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWSDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 24)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
120	HC5_m16; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWADGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 25)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
121	HC5_m17; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG HGYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 26)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
122	HC5_m18; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DLYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 27)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
123	HC5_m19; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF

		VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DKYYPYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 28)	SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
124	HC5_m20; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYYGYAMDNDWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 29)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNFSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
125	HC5_m21; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYYAYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 30)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNFSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
126	HC5_m22; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYSYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 31)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNFSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
127	HC5_m23; LC6; hlgG1-LAGA YTE; LC kappa humana	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMIWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYYTYAMDNDWGQGTTVT SS (SEQ ID NO: 32)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC RASKSVDSYGNFSFMHWYQQK PGKAPKLLIYLASNLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 39)
128	Lebrikizumab – HC; Lebrikizumab – LC; hlgG4-YTE; LC kappa humana	QVTLRESGPALVKPTQTLTL TCTVSGFSLSAYSVNWIRQP PGKALEWLAMIWGDGKIVYN SALKSRLTISKDTSKNQVLT MTNMDPVDATYYCAGDGY YPYAMDNDWGQGSLVTSS (SEQ ID NO: 470)	DIVMTQSPDSLVSLSGERATINC RASKSVDSYGNFSFMHWYQQKP GQPPKLLIYLASNLESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISLQAEDVAV YYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 471)
129	Lebrikizumab – HC; Lebrikizumab – LC; hlgG4-LS; LC kappa humana	QVTLRESGPALVKPTQTLTL TCTVSGFSLSAYSVNWIRQP PGKALEWLAMIWGDGKIVYN SALKSRLTISKDTSKNQVLT MTNMDPVDATYYCAGDGY YPYAMDNDWGQGSLVTSS (SEQ ID NO: 470)	DIVMTQSPDSLVSLSGERATINC RASKSVDSYGNFSFMHWYQQKP GQPPKLLIYLASNLESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISLQAEDVAV YYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 471)
130	Lebrikizumab – HC; Lebrikizumab – LC; hlgG1-LALA-YTE;	QVTLRESGPALVKPTQTLTL TCTVSGFSLSAYSVNWIRQP PGKALEWLAMIWGDGKIVYN	DIVMTQSPDSLVSLSGERATINC RASKSVDSYGNFSFMHWYQQKP GQPPKLLIYLASNLESGVPDRFS

	LC kappa humana	SALKSRLTISKDTSKNQVVL MTNMDPVDATATYYCAGDGY YPYAMDNDWGQGS�TVSS (SEQ ID NO: 470)	GSGSGDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 471)
131	Lebrikizumab – HC; Lebrikizumab – LC; hlgG1–LALA–LS; LC kappa humana	QVTLRESGPALVKPTQTLTL TCTVSGFSLNAYSVNWIRQP PGKALEWLAMIWGDGKIVYN SALKSRLTISKDTSKNQVVL MTNMDPVDATATYYCAGDGY YPYAMDNDWGQGS�TVSS (SEQ ID NO: 470)	DIVMTQSPDSLVS�GERATINC RASKSVDSYGNSFMHWYQQKP GQPPKLLIYLASNLESGVPDRFS GSGSGDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 471)
132	HC5; LC6; hlgG1– LALA YTE; LC kappa humana	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYLASNLESGVPSRFS GSGSGDFTLTISSLQPEDFATY YCQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 39)
133	HC1; LC6; hlgG1– LALA YTE; LC kappa humana	EVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGFSLNAYSVNWIRQP PGKGLEWLGMWGDGKIVY NSALKSRLTISKDSSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAGDG YYPYAMDNDWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 3)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYLASNLESGVPSRFS GSGSGDFTLTISSLQPEDFATY YCQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 39)
134	HC1; LC6; hlgG4– YTE; LC kappa humana	EVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGFSLNAYSVNWIRQP PGKGLEWLGMWGDGKIVY NSALKSRLTISKDSSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAGDG YYPYAMDNDWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 3)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYLASNLESGVPSRFS GSGSGDFTLTISSLQPEDFATY YCQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 39)
135	HC1; LC6; hlgG4– LS; LC kappa humana	EVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGFSLNAYSVNWIRQP PGKGLEWLGMWGDGKIVY NSALKSRLTISKDSSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAGDG YYPYAMDNDWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 3)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYLASNLESGVPSRFS GSGSGDFTLTISSLQPEDFATY YCQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 39)
136	HC1; LC6; hlgG1– LALA LS; LC kappa humana	EVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGFSLNAYSVNWIRQP PGKGLEWLGMWGDGKIVY NSALKSRLTISKDSSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAGDG YYPYAMDNDWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 3)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYLASNLESGVPSRFS GSGSGDFTLTISSLQPEDFATY YCQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 39)
137	HC5; LC6_m8; hlgG1–LALA YTE; LC kappa humana	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMWGDGKI	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYLASELESGVPSRFS

		VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGT VSS (SEQ ID NO: 7)	GS GSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 51)
138	HC5; LC6_m8; hlgG4-YTE; LC kappa humana	EVQLLES GGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGT VSS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYLASELESGVPSRFS GS GSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 51)
139	HC5; LC6_m8; hlgG4-LS; LC kappa humana	EVQLLES GGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGT VSS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYLASELESGVPSRFS GS GSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 51)
140	HC5; LC6_m8; hlgG1-LALA LS; LC kappa humana	EVQLLES GGLVQPGGSLR LSCAASGFSLNAYSVNWVR QAPGKGLEWLGMWGDGKI VYNSALKSRLTISKDSSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCAG DGYYPYAMDNDWGQGT VSS (SEQ ID NO: 7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYLASELESGVPSRFS GS GSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 51)
141	HC1; LC6_m8; hlgG1-LALA YTE; LC kappa humana	EVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGFSLNAYSVNWIRQP PGKGLEWLGMWGDGKIVY NSALKSRLTISKDSSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAGDG YYPYAMDNDWGQGT VSS (SEQ ID NO: 3)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYLASELESGVPSRFS GS GSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 51)
142	HC1; LC6_m8; hlgG4 YTE; LC kappa humana	EVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGFSLNAYSVNWIRQP PGKGLEWLGMWGDGKIVY NSALKSRLTISKDSSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAGDG YYPYAMDNDWGQGT VSS (SEQ ID NO: 3)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYLASELESGVPSRFS GS GSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 51)
143	HC1; LC6_m8; hlgG4 LS; LC kappa humana	EVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGFSLNAYSVNWIRQP PGKGLEWLGMWGDGKIVY NSALKSRLTISKDSSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAGDG YYPYAMDNDWGQGT VSS (SEQ ID NO: 3)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYLASELESGVPSRFS GS GSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 51)
144	HC1; LC6_m8; hlgG1-LALA LS; LC kappa humana	EVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGFSLNAYSVNWIRQP PGKGLEWLGMWGDGKIVY	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC RASKSVDSYGNSFMHWYQQKP GKAPKLLIYLASELESGVPSRFS

		NSALKSRLTISKDSSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAGDG YYPYAMDNWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 3)	GSGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 51)
--	--	---	--

*Los nombres se corresponden con el nombre en el listado secuencial informal

[00346] En algunas formas de realización, dicho dominio constante IgG4–SP HC tiene la secuencia:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
5 SLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 427).

[00347] En algunas formas de realización, dicho dominio constante HC hIgG1–LALA–YTE tiene la secuencia:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF
PPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
15 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 439).

[00348] En algunas formas de realización, dicho dominio constante hIgG1–LAGA YTE HC tiene la secuencia:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFP
PKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
25 SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 440).

[00349] En algunas formas de realización, dicho dominio constante hIgG1–LALA–LS HC tiene la secuencia:

[00350] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG
30 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVLHEALHSHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 446).

[00351] En algunas formas de realización, dicho dominio constante IgG4–YTE HC tiene la secuencia:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCAPEFLGGPSVFLFPPK
PKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF
40 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 457).

[00352] En algunas formas de realización, dicho dominio constante IgG4–LS HC tiene la secuencia:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPK
5 PKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHS
YTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 460).

[00353] En algunas formas de realización, dicho dominio constante kappa LC humano tiene la secuencia:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRQAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 469).

CDR

[00354] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende de una a tres CDR de un dominio VH seleccionado de SEQ ID NO: 1–32 y 470, tal como cualquiera de las CDR enumeradas en la Tabla 3, Tabla 4 o Tabla 5, a continuación. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende de dos a tres CDR de un dominio VH seleccionado de entre los SEQ ID NO: 1–32 y 470. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende tres CDR de un dominio VH seleccionado entre los NO SEQ ID: 1–32 y 470. En algunas formas de realización, las CDR son CDR ejemplares. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de Kabat. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de Chothia. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de IMGT. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de AbM. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de Contact.

[00355] En algunas formas de realización, las CDR son CDR que tienen al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con una CDR–H1, CDR–H2 o CDR–H3 de los SEQ ID NO: 58–140. En algunas formas de realización, la CDR–H1 es una CDR–H1 de un dominio VH seleccionado de las SEQ ID NO: 1–32 y 470, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, la CDR–H2 es una CDR–H2 de un dominio VH de los SEQ ID NO: 1–32 y 470, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, la CDR–H3 es una CDR–H3 de un dominio VH seleccionado de SEQ ID NO: 1–32 y 470, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadoras. En algunas formas de realización, los anticuerpos descritos en este párrafo se denominan en el presente documento “variantes”. En algunas formas de realización, dichas variantes se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, dichas variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener anticuerpos.

[00356] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende de una a tres CDR de un dominio VL de SEQ ID NO: 33–57 y 471, tal

como cualquiera de las CDR enumeradas en la Tabla 6, Tabla 7 o Tabla 8, a continuación. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende de dos a tres CDR de un dominio VL de las SEQ ID NO: 33–57 y 471. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende tres CDR de un dominio VL de los SEQ ID NO: 33–57 y 471. En algunas formas de realización, las CDR son CDR Ejemplares. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de Kabat. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de Chothia. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de IMGT. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de AbM. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de Contact.

[00357] En algunas formas de realización, las CDR son CDR que tienen al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con una CDR–L1, CDR–L2 o CDR–L3 de los SEQ ID NO: 141–188. En algunas formas de realización, la CDR–L1 es una CDR–L1 de un dominio VL de las SEQ ID NO: 33–57 y 471, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, la CDR–L2 es una CDR–L2 de un dominio VL de las SEQ ID NO: 33–57 y 471, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, la CDR–L3 es una CDR–L3 de un dominio VL de las SEQ ID NO: 33–57 y 471, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadoras. En algunas formas de realización, los anticuerpos descritos en este párrafo se denominan aquí “variantes”. En algunas formas de realización, dichas variantes se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, dichas variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener anticuerpos.

[00358] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende de una a tres CDR de un dominio VH seleccionado de entre los SEQ ID NO: 1–32 y 470 y de una a tres CDR de un dominio VL de entre los SEQ ID NO: 33–57 y 471. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende de dos a tres CDR de un dominio VH seleccionado de entre las SEQ ID NO: 1–32 y 470 y de dos a tres CDR de un dominio VL de las SEQ ID NO: 33–57 y 471. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende tres CDR de un dominio VH seleccionado de entre las SEQ ID NO: 1–32 y 470 y tres CDR de un dominio VL de las SEQ ID NO: 33–57 y 471. En algunas formas de realización, las CDR son CDR ejemplares. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de Kabat. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de Chothia. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de IMGT. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de AbM. En algunas formas de realización, las CDR son CDR de Contact.

[00359] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una CDR–H3 seleccionado de los SEQ ID NO: 112–120 y 130–40. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una CDR–H3 seleccionado de los SEQ ID NO: 112–120 y 130–40. En algunas formas de realización, la CDR–H3 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR–H3 de SEQ ID NO: 112–120 o 130–40.

En algunas formas de realización, la CDR-H3 es una CDR-H3 seleccionada de SEQ ID NO: 112-120 y 130-40. En algunas formas de realización, la CDR-H3 es una CDR-H3 seleccionada de SEQ ID NO: 112-120 y 130-40, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadoras. En algunas formas de realización, los anticuerpos descritos en este párrafo se denominan aquí “variantes”. En algunas formas de realización, dichas variantes se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, dichas variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener anticuerpos.

[00360] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una CDR-H1 de los SEQ ID NO: 58-99 y 121. En algunas formas de realización, la CDR-H1 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H1 de SEQ ID NO: 58-99 o 121. En algunas formas de realización, la CDR-H1 es una CDR-H1 de SEQ ID NO: 58-99 o 121, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadoras. En algunas formas de realización, los anticuerpos descritos en este párrafo se denominan en el presente documento “variantes”. En algunas formas de realización, dichas variantes se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, dichas variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener anticuerpos.

[00361] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una CDR-H2 de cualquiera de las SEQ ID NO: 100-111. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una CDR-H2 de cualquiera de las SEQ ID NO: 100-112. En algunas formas de realización, la CDR-H2 tiene al menos aproximadamente un 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H2 de cualquiera de las SEQ ID NO: 100-111. En algunas formas de realización, la CDR-H2 es una CDR-H2 de cualquiera de las SEQ ID NO: 100-111, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadoras. En algunas formas de realización, los anticuerpos descritos en este párrafo se denominan aquí “variantes”. En algunas formas de realización, dichas variantes se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, dichas variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener anticuerpos.

[00362] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en la presente documento comprende una CDR-L3 seleccionada de SEQ ID NO: 165-172. En algunas formas de

realización, la CDR–L3 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR–L3 de SEQ ID NO: 165–172. En algunas formas de realización, la CDR–L3 es una CDR–L3 de SEQ ID NO: 165–172, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadoras. En algunas formas de realización, los anticuerpos descritos en este párrafo se denominan en el presente documento “variantes”. En algunas formas de realización, dichas variantes se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, dichas variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener anticuerpos.

[00363] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una CDR–L2 seleccionado de SEQ ID NO: 153–158 y la secuencia de aminoácidos LAS. En algunas formas de realización, la CDR–L2 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR–L2 seleccionada de SEQ ID NO: 153–158 y la secuencia de aminoácidos LAS. En algunas formas de realización, la CDR–L2 es una CDR–L2 seleccionada de SEQ ID NO: 153–158 y la secuencia de aminoácidos LAS, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadoras. En algunas formas de realización, los anticuerpos descritos en este párrafo se denominan aquí “variantes”. En algunas formas de realización, dichas variantes se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, dichas variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener anticuerpos.

[00364] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una CDR–L1 seleccionada de SEQ ID NO: 141–144 y 149–152. En algunas formas de realización, la CDR–L1 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR–L1 seleccionada de los SEQ ID NO: 141–144 y 149–152. En algunas formas de realización, la CDR–L1 es una CDR–L1 seleccionada de SEQ ID NO: 141–144 y 149–152, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadoras. En algunas formas de realización, los anticuerpos descritos en este párrafo se denominan en el presente documento “variantes”. En algunas formas de realización, dichas variantes se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, dichas variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener anticuerpos.

[00365] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente

documento comprende una CDR-H3 seleccionada de SEQ ID NO: 112-120 y 130-140, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 100-111, una CDR-H1 seleccionada de SEQ ID NO: 58-99 y 121, una CDR-L3 seleccionada de SEQ ID NO: 165-172, una CDR-L2 seleccionada de SEQ ID NO: 153-158 y la secuencia de aminoácidos LAS, y una CDR-L1 seleccionada de SEQ ID NO: 141-144 y 149-152. En algunas formas de realización, la CDR-H3 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H3 seleccionada de SEQ ID NO: 112-120 y 130-140, la CDR-H2 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H2 de los SEQ ID NO: 100-111, la CDR-H1 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H1 seleccionada de los SEQ ID NO: 58-99 y 121, la CDR-L3 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L3 seleccionada de los SEQ ID NO: 165-172, la CDR-L2 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L2 seleccionada de los SEQ ID NO: 153-158 y la secuencia de aminoácidos LAS, y la CDR-L1 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L1 seleccionada de los SEQ ID NO: 141-144 y 149-152. En algunas formas de realización, la CDR-H3 es una CDR-H3 seleccionada de SEQ ID NO: 112-120 y 130-140, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H2 es una CDR-H2 de SEQ ID NO: 100-111, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H1 es una CDR-H1 seleccionada de las SEQ ID NO: 58-99 y 121, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L3 es una CDR-L3 seleccionada de las SEQ ID NO: 165-172, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L2 es una CDR-L2 seleccionada de las SEQ ID NO: 153-158 y la secuencia de aminoácidos LAS, con hasta 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; y la CDR-L1 es una CDR-L1 seleccionada de las SEQ ID NO: 141-144 y 149-152, con hasta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones de aminoácidos.

[00366] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una CDR-H3 de SEQ ID NO: 112, 121, y 130, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 100, 104, y 108, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 58, 68, y 85, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 168, 173, y 181, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 153 y la secuencia de aminoácidos LAS, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 141 y 149. En algunas formas de realización, la CDR-H3 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H3 de los SEQ ID NO: 112 o 130, el CDR-H2 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H2 de los SEQ ID NO: 100, 104 o 108, el CDR-H1 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H1 de los SEQ ID NO: 58, 68 u 85, la CDR-L3 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L3 de SEQ ID NO: 168, la CDR-L2 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L2 de SEQ ID NO: 153 o la secuencia de aminoácidos LAS, y la CDR-L1 tiene al menos aproximadamente un 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L1 de SEQ ID NO: 141 o 149. En algunas formas de realización, la CDR-H3 es una CDR-H3 de las SEQ ID NO: 112 o 130, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H2 es una CDR-H2 de las SEQ ID NO: 100, 104 o 108, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H1 es una

CDR-H1 de las SEQ ID NO: 58, 68 u 85, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L3 es una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 168 con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L2 es una CDR-L2 de SEQ ID NO: 153 o la secuencia de aminoácidos LAS, con hasta 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; y la CDR-L1 es una CDR-L1 de SEQ ID NO: 141 o 149, con hasta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones de aminoácidos.

[00367] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una CDR-H3 de SEQ ID NO: 112, 121 o 130, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 100, 104 o 108, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 58, 68, u 85, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 165, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 153 o la secuencia de aminoácidos LAS, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 141 o 149. En algunas formas de realización, la CDR-H3 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H3 de los SEQ ID NO: 112 o 130, el CDR-H2 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H2 de los SEQ ID NO: 100, 104 o 108, el CDR-H1 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H1 de los SEQ ID NO: 58, 68 u 85, la CDR-L3 tiene al menos aproximadamente un 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L3 de SEQ ID NO: 165, la CDR-L2 tiene al menos aproximadamente un 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L2 de SEQ ID NO: 153 o la secuencia de aminoácidos LAS, y la CDR-L1 tiene al menos aproximadamente un 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L1 de SEQ ID NO: 141 o 149. En algunas formas de realización, la CDR-H3 es una CDR-H3 de las SEQ ID NO: 112 o 130, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H2 es una CDR-H2 de las SEQ ID NO: 100, 104 o 108, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H1 es una CDR-H1 de los SEQ ID NO: 58, 68 u 85, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L3 es una CDR-L3 de los SEQ ID NO: 165, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L2 es una CDR-L2 de SEQ ID NO: 153 o la secuencia de aminoácidos LAS, con hasta 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; y la CDR-L1 es una CDR-L1 de SEQ ID NO: 141 o 149, con hasta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones de aminoácidos.

[00368] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una CDR-H3 de SEQ ID NO: 112 o 130, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 100, 104 o 108, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 58, 68 o 85, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 165, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 158 o la secuencia de aminoácidos LAS, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 141 o 149. En algunas formas de realización, la CDR-H3 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H3 de las SEQ ID NO: 112 o 130, la CDR-H2 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H2 de los SEQ ID NO: 100, 104 o 108, la CDR-H1 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H1 de los SEQ ID NO: 58, 68 u 85, la CDR-L3 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L3 de SEQ ID NO: 165, la CDR-L2 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L2 de SEQ ID NO: 158 o la secuencia de aminoácidos LAS, y la CDR-L1 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L1 de SEQ ID NO: 141 o 149. En algunas formas de realización, la CDR-

H3 es una CDR-H3 de las SEQ ID NO: 112 o 130, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H2 es una CDR-H2 de las SEQ ID NO: 100, 104 o 108, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H1 es una CDR-H1 de las SEQ ID NO: 58, 68 u 85, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L3 es una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 165, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L2 es una CDR-L2 de SEQ ID NO: 158 o la secuencia de aminoácidos LAS, con hasta 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; y la CDR-L1 es una CDR-L1 de SEQ ID NO: 141 o 149, con hasta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones de aminoácidos.

[00369] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una CDR-H3 de SEQ ID NO: 112, 121 o 130, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 100, 104 o 108, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 58, 67, u 84, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 165, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 153 o la secuencia de aminoácidos LAS, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 141 o 149. En algunas formas de realización, la CDR-H3 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H3 de los SEQ ID NO: 112 o 130, el CDR-H2 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H2 de los SEQ ID NO: 100, 104 o 108, el CDR-H1 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H1 de los SEQ ID NO: 58, 67 u 84, la CDR-L3 tiene al menos aproximadamente un 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L3 de SEQ ID NO: 165, la CDR-L2 tiene al menos aproximadamente un 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L2 de SEQ ID NO: 153 o la secuencia de aminoácidos LAS, y la CDR-L1 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L1 de los SEQ ID NO: 141 o 149. En algunas formas de realización, la CDR-H3 es una CDR-H3 de las SEQ ID NO: 112 o 130, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H2 es una CDR-H2 de las SEQ ID NO: 100, 104 o 108, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H1 es una CDR-H1 de los SEQ ID NO: 58, 67 u 84, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L3 es una CDR-L3 de los SEQ ID NO: 165, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L2 es una CDR-L2 de SEQ ID NO: 153 o la secuencia de aminoácidos LAS, con hasta 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; y la CDR-L1 es una CDR-L1 de SEQ ID NO: 141 o 149, con hasta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones de aminoácidos.

[00370] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una CDR-H3 de SEQ ID NO: 112 o 130, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 100, 104 o 108, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 58, 67, u 84, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 165, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 158 o la secuencia de aminoácidos LAS, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 141 o 149. En algunas formas de realización, la CDR-H3 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H3 de las SEQ ID NO: 112 o 130, el CDR-H2 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H2 de los SEQ ID NO: 100, 104 o 108, el CDR-H1 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-H1 de los SEQ ID NO: 58, 67 u 84, la CDR-L3 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L3 de SEQ ID NO: 165, la CDR-L2 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o

99% de identidad con una CDR-L2 de SEQ ID NO: 158 o la secuencia de aminoácidos LAS, y la CDR-L1 tiene al menos aproximadamente 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una CDR-L1 de SEQ ID NO: 141 o 149. En algunas formas de realización, la CDR-H3 es una CDR-H3 de las SEQ ID NO: 112 o 130, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H2 es una CDR-H2 de las SEQ ID NO: 100, 104 o 108, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H1 es una CDR-H1 de las SEQ ID NO: 58, 67 u 84, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L3 es una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 165, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L2 es una CDR-L2 de SEQ ID NO: 158 o la secuencia de aminoácidos LAS, con hasta 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; y la CDR-L1 es una CDR-L1 de SEQ ID NO: 141 o 149, con hasta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones de aminoácidos.

[00371] En algunas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadoras. En algunas formas de realización, los anticuerpos descritos en la presente divulgación se denominan en el presente documento “variantes” o “clones”. En algunas formas de realización, dichas variantes o clones se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, tales variantes o clones no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo según los métodos proporcionados en el presente documento para obtener anticuerpos.

[00372] En determinados aspectos, los anticuerpos aquí divulgados no incluyen anticuerpos divulgados en la patente US N.º 9.067.994.

63

Tabla 3. Cadena pesada del anticuerpo anti–interleuquina (IL)–13 CDR Kabat

de	Nombre	de	FR1	SEQ	CDR1	SEQ	FR2	SEQ	CDR2	SEQ	FR3	SEQ	CDR3	SEQ	FR4
cto	VH*			ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:	
mab) –131	Lebrikizumab – HC		QVTLRESG PALVKPTQ TLTLTCTVS GFSLS	540	AYSV N	58	WIRQ PPGK ALEW LA	255	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDTS KNQVVLTM TNMDPVDT ATYYCAG	311	DGY PYAM DN	112	WGQ GSLV TVSS
	HC0		QVQLQESG PGLVAPSQ SLSITCTVS GFSLN	198	AYSV N	58	WVRQ PPGK GLEW LG	256	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLNISKDSS KSQVFLKM SSLQSDDT ARYYCAG	312	DGY PYAM DN	112	WGH GTSV TVSS
	HC0_M		QVQLQESG PGLVAPSQ SLSITCTVS GFSLN	198	AYSV N	58	WVRQ PPGK GLEW LG	256	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KSQVFLKM SSLQSDDT ARYYCAG	313	DGY PYAM DN	112	WGH GTSV TVSS
5, 20, y	HC1		EVQLQESG PGLVKPSE TSLTCTVS GFSLN	200	AYSV N	58	WIRQ PPGK GLEW LG	258	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNQVSLKL SSVTAADT AVYYCAG	314	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
y 21	HC2		EVQLVQSG AEVKKPGA SVKVSCKA SGFSLN	201	AYSV N	58	WVRQ APGQ GLEW LG	259	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTITKDSS TSTVYMEL SSLRSED AVYYCAG	315	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
y 22	HC3		EVQLVQSG AEVKKPGS SVKVSCKA SGFSLN	202	AYSV N	58	WVRQ APGQ GLEW LG	259	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTITKDSS TSTVYMEL SSLRSED AVYYCAG	315	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
y 23	HC4		EVQLVESG GGLVKPGG SLRLSCAA SGFSLN	203	AYSV N	58	WVRQ APGK GLEW LG	262	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNTVYLQM NSLKTED AVYYCAG	317	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
9, 24, 132 y	HC5		EVQLLESG GGLVQPGG SLRLSCAA SGFSLN	204	AYSV N	58	WVRQ APGK GLEW LG	262	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNTVYLQM NSLRAED AVYYCAG	318	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
	HC6		EVQLQESG PGLVKPSE TSLTCTVS GGSLN	205	AYSV N	58	WVRQ PPGK GLEW LG	256	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISLDT KSQVFLKM SSLTAADTA VYYCAR	319	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
	HC7		QVQLQESG PGLVKPSE TSLTCTVS GGSLN	206	AYS WN	541	WVRQ PPGK GLEW LG	256	YIYGD GKTNY NPALK S	101	RLTISLDT KSQVFLKM SSLTAADTA VYYCAR	319	DGY YYAM DV	113	WGQ GTTV TVSS
	HC5_m1		EVQLLESG GGLVQPGG SLRLSCAA SGYSLN	207	AYSV N	58	WVRQ APGK GLEW LG	262	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNTVYLQM NSLRAED AVYYCAG	318	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS

64															
de	Nombre	de	FR1	SEQ	CDR1	SEQ	FR2	SEQ	CDR2	SEQ	FR3	SEQ	CDR3	SEQ	FR4
cto	VH*			ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:	
	HC5_m2		EVQLLESG GGLVQPGG SLRLSCAA SGFSLR	208	AYSV N	58	WVRQ APGK GLEW LG	262	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNTVYLQM NSLRAEDT AVYYCAG	318	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
	HC5_m3		EVQLLESG GGLVQPGG SLRLSCAA SGFSLH	209	AYSV N	58	WVRQ APGK GLEW LG	262	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNTVYLQM NSLRAEDT AVYYCAG	318	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
	HC5_m4		EVQLLESG GGLVQPGG SLRLSCAA SGFSLD	210	AYSV N	58	WVRQ APGK GLEW LG	262	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNTVYLQM NSLRAEDT AVYYCAG	318	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
	HC5_m5		EVQLLESG GGLVQPGG SLRLSCAA SGFSLY	211	AYSV N	58	WVRQ APGK GLEW LG	262	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNTVYLQM NSLRAEDT AVYYCAG	318	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
	HC5_m6		EVQLLESG GGLVQPGG SLRLSCAA SGFSLS	212	AYSV N	58	WVRQ APGK GLEW LG	262	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNTVYLQM NSLRAEDT AVYYCAG	318	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
	HC5_m7		EVQLLESG GGLVQPGG SLRLSCAA SGFSLN	204	RYSV N	59	WVRQ APGK GLEW LG	262	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNTVYLQM NSLRAEDT AVYYCAG	318	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
	HC5_m8		EVQLLESG GGLVQPGG SLRLSCAA SGFSLN	204	KYSV N	60	WVRQ APGK GLEW LG	262	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNTVYLQM NSLRAEDT AVYYCAG	318	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
	HC5_m9		EVQLLESG GGLVQPGG SLRLSCAA SGFSLN	204	HYSV N	61	WVRQ APGK GLEW LG	262	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNTVYLQM NSLRAEDT AVYYCAG	318	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
	HC5_m10		EVQLLESG GGLVQPGG SLRLSCAA SGFSLN	204	QYS VN	62	WVRQ APGK GLEW LG	262	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNTVYLQM NSLRAEDT AVYYCAG	318	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
	HC5_m11		EVQLLESG GGLVQPGG SLRLSCAA SGFSLN	204	EYSV N	63	WVRQ APGK GLEW LG	262	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNTVYLQM NSLRAEDT AVYYCAG	318	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS
	HC5_m12		EVQLLESG GGLVQPGG SLRLSCAA SGFSLN	204	SYSV N	64	WVRQ APGK GLEW LG	262	MIWGD GKIVY NSALK S	100	RLTISKDSS KNTVYLQM NSLRAEDT AVYYCAG	318	DGY PYAM DN	112	WGQ GTTV TVSS

66

de	Nombre	de	FR1	SEQ	CDR1	SEQ	FR2	SEQ	CDR2	SEQ	FR3	SEQ	CDR3	SEQ	FR4
cto	VH*			ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:	
mab) -131	Lebrikizumab - HC		QVTLRES GPALVKP TQTLTLTC TVS	542	GFSLS AY	67	SVNWIR QPPGK ALEWLA MI	550	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCAG	556	DGY PYAM DN	112	WG QGS LVT VSS
	HC0		QVQLQES GPGLVAP SQSLSITC TVS	543	GFSL NAY	68	SVNWV RQPPG KGLEWL GMI	551	WGDG K	104	IVYNSALKSRL NISKDSSKSQV FLKMSSLQSD DTARYYCAG	557	DGY PYAM DN	112	WG HGT SVT VSS
	HC0_M		QVQLQES GPGLVAP SQSLSITC TVS	543	GFSL NAY	68	SVNWV RQPPG KGLEWL GMI	551	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKSQV FLKMSSLQSD DTARYYCAG	558	DGY PYAM DN	112	WG HGT SVT VSS
5, 20, y	HC1		EVQLQES GPGLVKP SETLSLTC TVS	544	GFSL NAY	68	SVNWIR QPPGK GLEWL GMI	552	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNQV SLKLSSVTAAD TAVYYCAG	559	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
y 21	HC2		EVQLVQS GAEVKKP GASVKVS CKAS	545	GFSL NAY	68	SVNWV RQAPG QGLEW LGMI	553	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TITKDSSTSTV YMELSSLRSE DTAVYYCAG	560	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
y 22	HC3		EVQLVQS GAEVKKP GSSVKVS CKAS	546	GFSL NAY	68	SVNWV RQAPG QGLEW LGMI	553	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TITKDSSTSTV YMELSSLRSE DTAVYYCAG	560	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
y 23	HC4		EVQLVES GGGLVKP GGSLRLS CAAS	547	GFSL NAY	68	SVNWV RQAPG KGLEWL GMI	554	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNTV YLQMNSLKTE DTAVYYCAG	561	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
9, 24, 132 y	HC5		EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAAS	548	GFSL NAY	68	SVNWV RQAPG KGLEWL GMI	554	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNTV YLQMNSLRAE DTAVYYCAG	562	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
	HC6		EVQLQES GPGLVKP SETLSLTC TVS	544	GGSL NAY	69	SVNWV RQPPG KGLEWL GMI	551	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISLDTSKSQV FLKMSSLTAAD TAVYYCAR	563	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
	HC7		QVQLQES GPGLVKP SETLSLTC TVS	549	GGSL NAY	69	SWNWV RQPPG KGLEWL GYI	555	YGDG K	105	TNYPALKSRL TISLDTSKSQV FLKMSSLTAAD TAVYYCAR	564	DGY YYAM DV	113	WG QGT TVT VSS
	HC5_m1		EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAAS	548	GYSL NAY	71	SVNWV RQAPG KGLEWL GMI	554	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNTV YLQMNSLRAE DTAVYYCAG	562	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS

67

cto	de	Nombre de	FR1	SEQ	CDR1	SEQ	FR2	SEQ	CDR2	SEQ	FR3	SEQ	CDR3	SEQ	FR4
		VH*		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:	
		HC5_m2	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAAS	548	GFSL RAY	72	SVNWW RQAPG KGLEWL GMI	554	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNTV YLQMNSLRAE DTAVYYCAG	562	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
		HC5_m3	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAAS	548	GFSL HAY	73	SVNWW RQAPG KGLEWL GMI	554	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNTV YLQMNSLRAE DTAVYYCAG	562	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
		HC5_m4	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAAS	548	GFSL DAY	74	SVNWW RQAPG KGLEWL GMI	554	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNTV YLQMNSLRAE DTAVYYCAG	562	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
		HC5_m5	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAAS	548	GFSLY AY	75	SVNWW RQAPG KGLEWL GMI	554	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNTV YLQMNSLRAE DTAVYYCAG	562	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
		HC5_m6	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAAS	548	GFSLS AY	67	SVNWW RQAPG KGLEWL GMI	554	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNTV YLQMNSLRAE DTAVYYCAG	562	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
		HC5_m7	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAAS	548	GFSL NRY	76	SVNWW RQAPG KGLEWL GMI	554	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNTV YLQMNSLRAE DTAVYYCAG	562	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
		HC5_m8	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAAS	548	GFSL NKY	77	SVNWW RQAPG KGLEWL GMI	554	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNTV YLQMNSLRAE DTAVYYCAG	562	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
		HC5_m9	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAAS	548	GFSL NHY	78	SVNWW RQAPG KGLEWL GMI	554	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNTV YLQMNSLRAE DTAVYYCAG	562	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
		HC5_m10	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAAS	548	GFSL NQY	79	SVNWW RQAPG KGLEWL GMI	554	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNTV YLQMNSLRAE DTAVYYCAG	562	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
		HC5_m11	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAAS	548	GFSL NEY	80	SVNWW RQAPG KGLEWL GMI	554	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNTV YLQMNSLRAE DTAVYYCAG	562	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS
		HC5_m12	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAAS	548	GFSL NSY	81	SVNWW RQAPG KGLEWL GMI	554	WGDG K	104	IVYNSALKSRL TISKDSSKNTV YLQMNSLRAE DTAVYYCAG	562	DGY PYAM DN	112	WG QGT TVT VSS

69

de	Nombre de	FR1	SEQ	CDR1	SEQ	FR2	SEQ	CDR2	SEQ	FR3	SEQ	CDR3	SEQ	FR4
ucto	VH*		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:	
umab 128-	Lebrikizumab – HC	QVTLRE SGPALV KPTQTLT LTCTVS	542	GFSL SAYS	84	VNWIR QPPGK ALEWL AM	566	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDTSKNQ VVLMTNMDP VDTATYYC	572	AGDGY PYAMD	130	WGQ GSL VTV SS
	HC0	QVQLQE SGPGLV APSQSL SITCTVS	543	GFSL NAYS	85	VNWVR QPPGK GLEWL GM	567	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL NISKDSSKSQ VFLKMSSLQS DDTARYYC	573	AGDGY PYAMD	130	WGH GTS VTV SS
	HC0_M	QVQLQE SGPGLV APSQSL SITCTVS	543	GFSL NAYS	85	VNWVR QPPGK GLEWL GM	567	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKSQ VFLKMSSLQS DDTARYYC	574	AGDGY PYAMD	130	WGH GTS VTV SS
5, 20 y 6	HC1	EVQLQE SGPGLV KPSETLS LTCTVS	544	GFSL NAYS	85	VNWIR QPPGK GLEWL GM	568	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNQ VSLKLSSVTA ADTAVYYC	575	AGDGY PYAMD	130	WGQ GTT VTV SS
6 y 21	HC2	EVQLVQ SGAEVK KPGASV KVSCKA S	545	GFSL NAYS	85	VNWVR QAPGQ GLEWL GM	569	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TITKDSSTSTV YMESSLRSE DTAVYYC	576	AGDGY PYAMD	130	WGQ GTT VTV SS
7 y 22	HC3	EVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA S	546	GFSL NAYS	85	VNWVR QAPGQ GLEWL GM	569	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TITKDSSTSTV YMESSLRSE DTAVYYC	576	AGDGY PYAMD	130	WGQ GTT VTV SS
8 y 23	HC4	EVQLVE SGGGLV KPGGSL RLSCAA S	547	GFSL NAYS	85	VNWVR QAPGK GLEWL GM	570	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNT VYLQMNSLKT EDTAVYYC	577	AGDGY PYAMD	130	WGQ GTT VTV SS
9, 24, 132 40	HC5	EVQLLES GGGLVQ PGGSLR LSCAAS	548	GFSL NAYS	85	VNWVR QAPGK GLEWL GM	570	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYC	578	AGDGY PYAMD	130	WGQ GTT VTV SS
	HC6	EVQLQE SGPGLV KPSETLS LTCTVS	544	GGSL NAYS	86	VNWVR QPPGK GLEWL GM	567	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISLDTSKSQV FLKMSSLTAA DTAVYYC	579	ARDGY PYAMD	131	WGQ GTT VTV SS
	HC7	QVQLQE SGPGLV KPSETLS LTCTVS	549	GGSL NAYS	86	WNWV RQPPG KLEW LGY	571	IYGD GKT	109	NYNPALKSRL TISLDTSKSQV FLKMSSLTAA DTAVYYC	580	ARDGY YYAMD	132	WGQ GTT VTV SS
	HC5_m1	EVQLLES GGGLVQ PGGSLR LSCAAS	548	GYSL NAYS	87	VNWVR QAPGK GLEWL GM	570	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYC	578	AGDGY PYAMD	130	WGQ GTT VTV SS

70															
Object	de Nombre de VH*	FR1	SEQ ID NO:	CDR1	SEQ ID NO:	FR2	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	FR3	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:	FR4	
	HC5_m2	EVQLLES GGGLVQ PGGSLR LSCAAS	548	GFSL RAYS	88	VNWVR QAPGK GLEWL GM	570	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYC	578	AGDGYYPYAMDND	130	WGQ GTT VTV SS	
	HC5_m3	EVQLLES GGGLVQ PGGSLR LSCAAS	548	GFSL HAYS	89	VNWVR QAPGK GLEWL GM	570	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYC	578	AGDGYYPYAMDND	130	WGQ GTT VTV SS	
	HC5_m4	EVQLLES GGGLVQ PGGSLR LSCAAS	548	GFSL DAYS	90	VNWVR QAPGK GLEWL GM	570	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYC	578	AGDGYYPYAMDND	130	WGQ GTT VTV SS	
	HC5_m5	EVQLLES GGGLVQ PGGSLR LSCAAS	548	GFSL YAYS	91	VNWVR QAPGK GLEWL GM	570	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYC	578	AGDGYYPYAMDND	130	WGQ GTT VTV SS	
	HC5_m6	EVQLLES GGGLVQ PGGSLR LSCAAS	548	GFSL SAYS	84	VNWVR QAPGK GLEWL GM	570	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYC	578	AGDGYYPYAMDND	130	WGQ GTT VTV SS	
	HC5_m7	EVQLLES GGGLVQ PGGSLR LSCAAS	548	GFSL NRYS	93	VNWVR QAPGK GLEWL GM	570	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYC	578	AGDGYYPYAMDND	130	WGQ GTT VTV SS	
	HC5_m8	EVQLLES GGGLVQ PGGSLR LSCAAS	548	GFSL NKYS	94	VNWVR QAPGK GLEWL GM	570	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYC	578	AGDGYYPYAMDND	130	WGQ GTT VTV SS	
	HC5_m9	EVQLLES GGGLVQ PGGSLR LSCAAS	548	GFSL NHYS	95	VNWVR QAPGK GLEWL GM	570	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYC	578	AGDGYYPYAMDND	130	WGQ GTT VTV SS	
	HC5_m10	EVQLLES GGGLVQ PGGSLR LSCAAS	548	GFSL NQYS	96	VNWVR QAPGK GLEWL GM	570	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYC	578	AGDGYYPYAMDND	130	WGQ GTT VTV SS	
	HC5_m11	EVQLLES GGGLVQ PGGSLR LSCAAS	548	GFSL NEYS	97	VNWVR QAPGK GLEWL GM	570	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYC	578	AGDGYYPYAMDND	130	WGQ GTT VTV SS	
	HC5_m12	EVQLLES GGGLVQ PGGSLR LSCAAS	548	GFSL NSYS	565	VNWVR QAPGK GLEWL GM	570	IWGD GKI	108	VYNSALKSRL TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYC	578	AGDGYYPYAMDND	130	WGQ GTT VTV SS	

de	Nombre	de	FR1	SEQ	CDR1	SEQ	FR2	SEQ	CDR2	SEQ	FR3	SEQ	CDR3	SEQ	FR4	SE
structo	VL*			ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID NO:		ID
ikizumab), 28–131	Lebrikizumab – LC		DIVMTQ SPDSLS VSLGER ATINC	581	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGQ PPKLL IY	286	LASN LES	153	GVPDRFSG SGSGTDFTL TISSLQAED VAVYYC	343	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
	LC0		NIVLTQ SPASLA VSLGQR ATISC	230	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGQ PPKLL IY	286	LASN LES	153	GVPARFSG SGSRTDFTL TIDPVEADD AASYC	344	QQN NEDP RT	165	FGG GTK LEIK	40
	LC1		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSRTDFTL TISSLQPED FATYYC	345	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
	LC2		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSRTDFTL TISSLQPED FATYYC	345	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
4	LC3		EIVLTQ SPATLS VSPGER ATLSC	233	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGQ APRLL IY	290	LASN LES	153	GIPARFSGS GSRTFTLT ISSLQSEDF AVYYC	347	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
	LC4		DIVLTQ SPLSLP VTPGEP ASISC	234	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYLQ KPGQ SPQLL IY	291	LASN LES	153	GVPDRFSG SGSRTDFTL KISRVEAED VGVYYC	348	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
	LC5		DIVLTQ SPDSL VSLGER ATINC	235	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGQ PPKLL IY	286	LASN LES	153	GVPDRFSG SGSGTDFTL TISSLQAED VAVYYC	343	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
9, 90, 127 y 136	LC6		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
4	LC7		EIVLTQ SPATLS VSPGER ATLSC	233	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGQ APRLL IY	290	LASN LES	153	GIPARFSGS GSGTEFTLT ISSLQSEDF AVYYC	351	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
	LC8		DIVLTQ SPLSLP VTPGEP ASISC	234	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYLQ KPGQ SPQLL IY	291	LASN LES	153	GVPDRFSG SGSGTDFTL KISRVEAED VGVYYC	352	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
	LC9		DIVLTQ SPASLA VSPGER ATISC	239	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGQ PPKLL IY	286	LASN LES	153	GVPDRFSG SGSGTDFTL TISRVEADD VAVYYC	353	QQN NEDP RT	165	FGG GTK LEIK	40

73																
de structo	Nombre VL*	de	FR1	SEQ ID NO:	CDR1	SEQ ID NO:	FR2	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	FR3	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:	FR4	SEQ ID NO:
	LC10		DIVLTQ SPASLA VSPGER ATISC	239	RASQ SVDS NGNN FLH	142	WYQQ KPGQ PPKLL IY	286	LASN RES	158	GVPDRFSG SGSGTDFTL TISRVEADD VAVYYC	353	QQN NHTP RT	166	FGG GTK LEIK	40
	LC6_m1		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS RMH	143	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
	LC6_m2		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS SMH	144	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
	LC6_m3		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IR	300	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
	LC6_m4		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IF	301	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
	LC6_m5		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASH LES	154	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
	LC6_m6		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASD LES	155	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
	LC6_m7		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASQ LES	156	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
137-140	LC6_m8		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASE LES	157	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	40
	LC6_m9		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN HEDP RT	167	FGG GTK VEIK	40
	LC6_m10		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN YEDP RT	168	FGG GTK VEIK	40

estructo	de Nombre de VL*	de FR1	SEQ ID NO:	CDR1	SEQ ID NO:	FR2	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	FR3	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:	FR4	SEQ ID NO:
	LC6_m11	DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN SEDP RT	169	FGG GTK VEIK	400
	LC6_m12	DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NRDP RT	170	FGG GTK VEIK	400
	LC6_m13	DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NDDP RT	171	FGG GTK VEIK	400
	LC6_m14	DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASK SVDS YGNS FMH	141	WYQQ KPGK APKLL IY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NQD PRT	172	FGG GTK VEIK	400

*Los nombres se corresponden con el nombre en el listado informal de secuencias.

Tabla 7. CDR de Chothia de cadena ligera de anticuerpo anti–interleuquina (IL)–13

estructo	de Nombre de VL*	de FR1	SEQ ID NO:	CDR1	SEQ ID NO:	FR2	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	FR3	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:	FR4	SEQ ID NO:
Lebrikizumab) – LC 28–131		DIVMTQ SPDSLS VSLGER ATINC	581	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYQQ KPGQP PKLLIY	286	LASN LES	153	GVPDRFSG SGSGTDFTL TISSLQAED VAVYYC	343	QQN NEDP RT	165	FGGG TKVEI K	400
LC0		NIVLTQ SPASLA VSLGQR ATISC	230	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYQQ KPGQP PKLLIY	286	LASN LES	153	GVPARFSG SGSRTDFTL TIDPVEADD AASYC	344	QQN NEDP RT	165	FGGG TKLEI K	400
LC1		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYQQ KPGKA PKLLIY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSRTDFTL TISSLQPED FATYYC	345	QQN NEDP RT	165	FGGG TKVEI K	400
LC2		DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYQQ KPGKA PKLLIY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSRTDFTL TISSLQPED FATYYC	345	QQN NEDP RT	165	FGGG TKVEI K	400
LC3		EIVLTQ SPATLS VSPGER ATLSC	233	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYQQ KPGQA PRLLIY	290	LASN LES	153	GIPARFSGS GSRTEFTLT ISSLQSEDF AVYYC	347	QQN NEDP RT	165	FGGG TKVEI K	400
LC4		DIVLTQ SPLSLP VTPGEP ASISC	234	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYLQK PGQSP QLLIY	291	LASN LES	153	GVPDRFSG SGSRTDFTL KISRVEAED VGYYC	348	QQN NEDP RT	165	FGGG TKVEI K	400

76															
Producto	Nombre de VL*	FR1	SEQ ID NO:	CDR1	SEQ ID NO:	FR2	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	FR3	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:	FR4	SEQ ID NO:
	LC6_m6	DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYQQ KPGKA PKLLIY	288	LASD LES	155	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NEDP RT	165	FGGG TKVEI K	4
	LC6_m7	DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYQQ KPGKA PKLLIY	288	LASQ LES	156	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NEDP RT	165	FGGG TKVEI K	4
37–144	LC6_m8	DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYQQ KPGKA PKLLIY	288	LASE LES	157	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NEDP RT	165	FGGG TKVEI K	4
	LC6_m9	DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYQQ KPGKA PKLLIY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN HEDP RT	167	FGGG TKVEI K	4
	LC6_m10	DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYQQ KPGKA PKLLIY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN YEDP RT	168	FGGG TKVEI K	4
	LC6_m11	DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYQQ KPGKA PKLLIY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN SEDP RT	169	FGGG TKVEI K	4
	LC6_m12	DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYQQ KPGKA PKLLIY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NRDP RT	170	FGGG TKVEI K	4
	LC6_m13	DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYQQ KPGKA PKLLIY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NDDP RT	171	FGGG TKVEI K	4
	LC6_m14	DIQLTQ SPSSLS ASVGD RVTITC	231	RASKS VDSYG NSFMH	141	WYQQ KPGKA PKLLIY	288	LASN LES	153	GVPSRFSG SGSGTDFTL TISSLQPED FATYYC	349	QQN NQD PRT	172	FGGG TKVEI K	4
*Los nombres se corresponden con el nombre en el listado informal de secuencias.															
Tabla 8. CDR de IMGT de cadena ligera de anticuerpo anti–interleuquina (IL)–13															
Producto	Nombre de VL*	FR1	SEQ ID NO:	CDR1	SEQ ID NO:	FR2	SEQ ID NO:	CDR2	FR3	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:	FR4	SEQ ID NO:	FR5
umab) 8–131	Lebrikizumab – LC	DIVMTQSPD SLSVSLGER ATINCRAS	582	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGQ PPKLLIY	589	LAS	NLESGVPDRFSG SGSGTDFTLT LQAEDVAVYYC	596	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK	166	FGG GTK LEIK
	LC0	NIVLTQSPA SLAVSLGQ RATISCRAS	583	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGQ PPKLLIY	589	LAS	NLESGVPA SGSRTDFTLT VEADDAASYC	597	QQN NEDP RT	165	FGG GTK LEIK	166	FGG GTK LEIK

ucto	de Nombre de VL*	FR1	SEQ ID NO:	CDR1	SEQ ID NO:	FR2	SEQ ID NO:	CDR2	FR3	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:	FR4
	LC1	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	NLESGVPSRFSG SGSRTDFTLTISL QPEDFATYYC	598	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
	LC2	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	NLESGVPSRFSG SGSRTDFTLTISL QPEDFATYYC	598	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
	LC3	EIVLTQSPA TLVSPGER ATLSCRAS	585	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGQ APRLLIY	591	LAS	NLESGIPARFSGS GSRTEFTLTISL QSEDFAVYYC	599	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
	LC4	DIVLTQSPL SLPVTGPGE ASISCRAS	586	KSVDS YGNSF	149	MHWYL QKPGQ SPQLLIY	592	LAS	NLESGVPDRFSG SGSRTDFTLKISR VEAEDVGVYYC	600	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
	LC5	DIVLTQSPD SLAVSLGER ATINCRAS	587	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGQ PPKLLIY	589	LAS	NLESGVPDRFSG SGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYYC	596	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
90, 7 y 6	LC6	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	NLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYC	601	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
	LC7	EIVLTQSPA TLVSPGER ATLSCRAS	585	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGQ APRLLIY	591	LAS	NLESGIPARFSGS GSGTEFTLTISL QSEDFAVYYC	602	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
	LC8	DIVLTQSPL SLPVTGPGE ASISCRAS	586	KSVDS YGNSF	149	MHWYL QKPGQ SPQLLIY	592	LAS	NLESGVPDRFSG SGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYC	603	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
	LC9	DIVLTQSPA SLAVSPGE RATISCRAS	588	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGQ PPKLLIY	589	LAS	NLESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISR VEADDVAVYYC	604	QQN NEDP RT	165	FGG GTK LEIK
	LC10	DIVLTQSPA SLAVSPGE RATISCRAS	588	QSVDS NGNNF	150	LHWYQ QKPGQ PPKLLIY	593	LAS	NRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISR VEADDVAVYYC	605	QQN NHTP RT	166	FGG GTK LEIK
	LC6_m1	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSR	151	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	NLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYC	601	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
	LC6_m2	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSS	152	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	NLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYC	601	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
	LC6_m3	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIR	594	LAS	NLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYC	601	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
	LC6_m4	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIF	595	LAS	NLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYC	601	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
	LC6_m5	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	HLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYC	606	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK

Producto	de Nombre de VL*	FR1	SEQ ID NO:	CDR1	SEQ ID NO:	FR2	SEQ ID NO:	CDR2	FR3	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:	FR4
	LC6_m6	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	DLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC	607	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
	LC6_m7	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	QLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC	608	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
7-144	LC6_m8	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	ELESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC	609	QQN NEDP RT	165	FGG GTK VEIK
	LC6_m9	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	NLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC	601	QQN HEDP RT	167	FGG GTK VEIK
	LC6_m10	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	NLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC	601	QQN YEDP RT	168	FGG GTK VEIK
	LC6_m11	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	NLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC	601	QQN SEDP RT	169	FGG GTK VEIK
	LC6_m12	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	NLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC	601	QQN NRDP RT	170	FGG GTK VEIK
	LC6_m13	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	NLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC	601	QQN NDDP RT	171	FGG GTK VEIK
	LC6_m14	DIQLTQSPS SLSASVGD RVTITCRAS	584	KSVDS YGNSF	149	MHWYQ QKPGK APKLLIY	590	LAS	NLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC	601	QQN NQD PRT	172	FGG GTK VEIK

*Los nombres se corresponden con el nombre en el listado informal de secuencias.

Región Fc

[00373] Las estructuras de las regiones Fc de varias inmunoglobulinas, y los sitios de glicosilación que contienen, son conocidos en la técnica. Véase Schroeder y Cavacini, J. Allergy Clin. Immunol., 2010, 125:S41–52, incorporado por referencia en su totalidad. La región Fc puede ser una región Fc natural o una región Fc modificada como se describe en la técnica o en otra parte de la presente divulgación.

[00374] A menos que se especifique lo contrario en el presente documento, la numeración de los residuos de aminoácidos en la región Fc o región constante es según el sistema de numeración EU, también denominado índice UE, tal como se describe en Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991. Un “polipéptido Fc” de un Fc dimérico como se usa en el presente documento se refiere a uno de los dos polipéptidos que forman el dominio Fc dimérico, es decir, un polipéptido que comprende regiones constantes C–terminales de una cadena pesada de inmunoglobulina, capaz de autoasociación estable. Por ejemplo, un polipéptido Fc de una IgG Fc dimérica comprende una secuencia de dominio constante IgG CH2 y una IgG CH3. Un Fc puede ser de la clase IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y varios de éstos pueden dividirse a su vez en subclases (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2.

[00375] Los términos “receptor Fc” y “FcR” se utilizan para describir un receptor que se une a la región Fc de un anticuerpo. Por ejemplo, un FcR puede ser un FcR humano de secuencia nativa. Generalmente, un FcR es el que se une a un anticuerpo IgG (un receptor gamma) e incluye receptores de las subclases FcγRI, FcγRII y FcγRIII, incluidas las variantes alélicas y las formas empalmadas alternativamente de estos receptores. Los receptores FcγRII incluyen FcγRIIA (un “receptor activador”) y FcγRIIB (un “receptor inhibidor”), que tienen secuencias de aminoácidos similares que difieren principalmente en sus dominios citoplasmáticos. Ciertos FcR también pueden unir inmunoglobulinas de otros isotipos (véase, por ejemplo, Janeway et al., Immuno Biology: the immune system in health y disease, (Elsevier Science Ltd., NY) (4ª ed., 1999)). El receptor activador FcγRIIA contiene un motivo de activación basado en tirosina inmunorreceptora (ITAM) en su dominio citoplasmático. El receptor inhibidor FcγRIIB contiene un motivo de inhibición basado en tirosina inmunorreceptora (ITIM) en su dominio citoplasmático (revisado en Daëron, Annu. Rev. Immunol. 15:203–234 (1997)). Los FcR se revisan en Ravetch y Kinet, Annu. Rev. Immunol 9:457–92 (1991); Capel et al., Immunomethods 4:25–34 (1994); y de Haas et al., J. Lab. Clin. Med. 126:330–41 (1995). El término “FcR” engloba otros FcR, incluidos los que se identifiquen en el futuro. El término también incluye el receptor neonatal, FcRn, que es responsable de la transferencia de IgG maternas al feto (Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976); y Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994)).

[00376] Las modificaciones en el dominio CH2 pueden afectar a la unión de los FcR al Fc. Se conocen en la técnica varias modificaciones de aminoácidos en la región Fc para alterar selectivamente la afinidad del Fc por diferentes receptores Fc–gamma. En algunas formas de realización, el Fc comprende una o más modificaciones para promover la unión selectiva de receptores Fc–gamma.

[00377] A continuación se enumeran mutaciones ejemplares que alteran la unión de los FcRs al Fc:

[00378] S298A/E333A/K334A, S298A/E333A/K334A/K326A (Lu Y, Vernes JM, Chiang N, et al. *J Immunol Methods*. 2011 Feb 28;365(1–2):132–41);

[00379] F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L, F243L/R292P/Y300L/L235V/P396L

(Stavenhagen JB, Gorlatov S, Tuailon N, *et al. Cancer Res.* 2007 Sep 15;67(18):8882–90; Nordstrom JL, Gorlatov S, Zhang W, *et al. Breast Cancer Res.* 2011 Nov 30;13(6):R123);

[00380] F243L (Stewart R, Thom G, Levens M, *et al. Protein Eng Des Sel.* 2011 Sep;24(9):671–8.), S298A/E333A/K334A (Shields RL, Namenuk AK, Hong K, *et al. J Biol Chem.* 2001 Mar 2;276(9):6591–604);

[00381] S239D/I332E/A330L, S239D/I332E (Lazar GA, Dang W, Karki S, *et al. Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Mar 14;103(11):4005–10);

[00382] S239D/S267E, S267E/L328F (Chu SY, Vostiar I, Karki S, *et al. Mol Immunol.* 2008 Sep;45(15):3926–33); y

[00383] S239D/D265S/S298A/I332E, S239E/S298A/K326A/A327H, G237F/S298A/A330L/I332E, S239D/I332E/S298A, S239D/K326E/A330L/I332E/S298A, G236A/S239D/D270L/I332E, S239E/S267E/H268D, L234F/S267E/N325L, G237F/V266L/S267D y otras mutaciones enumeradas en WO2011/120134 y WO2011/120135, aquí incorporadas por referencia. Therapeutic Antibody Engineering (de William R. Strohl y Lila M. Strohl, Woodhead Publishing series in Biomedicine nº 11, ISBN 1 907568 37 9, octubre de 2012) enumera las mutaciones en la página 283.

[00384] En algunas formas de realización, un anticuerpo descrito en el presente documento incluye modificaciones para mejorar su capacidad de mediar la función efectora. Tales modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen afucosilación o ingeniería de la afinidad del Fc hacia un receptor activador, principalmente FCGR3a para ADCC, y hacia C1q para CDC. En la siguiente Tabla 9 se resumen varios diseños descritos en la bibliografía para la ingeniería de la función efectora.

[00385] Los métodos para producir anticuerpos con poca o ninguna fucosa en el sitio de glicosilación Fc (numeración Asn 297 EU) sin alterar la secuencia de aminoácidos son bien conocidos en la técnica. La tecnología GlymaX® (ProBioGen AG) se basa en la introducción de un gen para una enzima que desvía la vía celular de biosíntesis de la fucosa en las células utilizadas para la producción de anticuerpos. De este modo se evita que las células productoras de anticuerpos añadan el azúcar “fucosa” a la parte carbohidratada N–ligada del anticuerpo (von Horsten et al. (2010) Glycobiology. 2010 Dic; 20 (12):1607–18). Otro enfoque para obtener anticuerpos con niveles reducidos de fucosilación puede encontrarse en la patente US N.º 8,409,572, que enseña a seleccionar líneas celulares para la producción de anticuerpos por su capacidad de producir niveles más bajos de fucosilación en los anticuerpos pueden ser totalmente afucosilados (lo que significa que no contienen fucosa detectable) o pueden ser parcialmente afucosilados, lo que significa que el anticuerpo aislado contiene menos del 95%, menos del 85%, menos del 75%, menos del 65%, menos del 55%, menos del 45%, menos del 35%, menos del 25%, menos del 15% o menos del 5% de la cantidad de fucosa detectada normalmente para un anticuerpo similar producido por un sistema de expresión de mamífero.

[00386] Así, en una forma de realización, un anticuerpo descrito en el presente documento puede incluir un Fc dimérico que comprende una o más modificaciones de aminoácidos como se indica en la Tabla 9 que confieren una función efectora mejorada. En otra forma de realización, el anticuerpo puede ser afucosilado para mejorar la función efectora.

Tabla 9: Dominios CH2 e ingeniería de funciones efectoras

Referencia	Mutaciones	Efecto
Lu, 2011, Ferrara 2011,	Afucosylated	Mayor ADCC

Mizushima 2011		
Lu, 2011	S298A/E333A/K334A	Mayor ADCC
Lu, 2011	S298A/E333A/K334A/K326A	Mayor ADCC
Stavenhagen, 2007	F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L	Mayor ADCC
Nordstrom, 2011	F243L/R292P/Y300L/L235V/P396L	Mayor ADCC
Stewart, 2011	F243L	Mayor ADCC
Shields, 2001	S298A/E333A/K334A	Mayor ADCC
Lazar, 2006	S239D/I332E/A330L	Mayor ADCC
Lazar, 2006	S239D/I332E	Mayor ADCC
Bowles, 2006	AME–D, mutaciones no especificadas	Mayor ADCC
Heider, 2011	37.1, mutaciones no reveladas	Mayor ADCC
Moore, 2010	S267E/H268F/S324T	Mayor CDC

[00387] Las modificaciones de Fc que reducen la unión de FcgR y/o complemento y/o la función efectora son conocidas en la técnica. Publicaciones recientes describen estrategias que se han utilizado para diseñar anticuerpos con actividad efectora reducida o silenciada (véase Strohl, WR (2009), Curr Opin Biotech 20:685–691, y Strohl, WR y Strohl LM, “Antibody Fc engineering for optimal antibody performance” In Therapeutic Antibody Engineering, Cambridge: Woodhead Publishing (2012), pp 225–249). Estas estrategias incluyen la reducción de la función efectora mediante la modificación de la glicosilación, el uso de andamiajes IgG2/IgG4 o la introducción de mutaciones en las regiones bisagra o CH2 del Fc. Por ejemplo, la publicación de patente US N.º 2011/0212087 (Strohl), la publicación de patente internacional n.º WO 2006/105338 (Xencor), la publicación de patente US N.º 2012/0225058 (Xencor), la publicación de patente US N.º 2012/0251531 (Genentech), y Strop et al. ((2012) J. Mol. Biol. 420: 204–219) describen modificaciones específicas para reducir la unión del FcgR o del complemento al Fc.

[00388] Ejemplos específicos, no limitantes, de modificaciones de aminoácidos conocidas para reducir la unión del FcgR o del complemento al Fc incluyen los identificados en la siguiente Tabla 10:

Tabla 10: Modificaciones para reducir la unión del FcgR o del complemento al Fc

Empresa	Mutaciones
GSK	N297A
Ortho Biotech	L234A/L235A
Protein Design labs	IGG2 V234A/G237A
Wellcome Labs	IGG4 L235A/G237A/E318A
GSK	IGG4 S228P/L236E
Alexion	IGG2/IGG4combo
Merck	IGG2 H268Q/V309L/A330S/A331S
Bristol–Myers	C220S/C226S/C229S/P238S

Seattle Genetics	C226S/C229S/E3233P/L235V/L235A
Amgen	Producción de E. coli, no glico
Medimmune	L234F/L235E/P331S
Trubion	Mutante bisagra, posiblemente C226S/P230S

[00389] Ejemplos de líneas celulares capaces de producir anticuerpo defucosilado incluyen CHO–DG44 con sobreexpresión estable de la oxidorreductasa bacteriana GDP–6–deoxi–D–lyxo–4–hexilosa reductasa (RMD) (véase Henning von Horsten et al., Glycobiol 2010, 20:1607–1618) o células CHO Lec13, que son deficientes en fucosilación de proteínas (véase Ripka et al., Arch. Biochem. Biophys., 1986, 249:533–545; publ. de patente US N.º 2003/0157108; WO 2004/056312; cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad), y líneas celulares knockout, como las células CHO knockout del gen alfa–1,6–fucosiltransferasa o FUT8 (véase Yamane–Ohnuki et al., Biotech. Bioeng., 2004, 87: 614–622; Kanda et al., Biotechnol. Bioeng., 2006, 94:680–688; y WO 2003/085107; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad). Otro enfoque para obtener anticuerpos con niveles reducidos de fucosilación puede encontrarse en la patente US N.º 8.409.572, que enseña a seleccionar líneas celulares para la producción de anticuerpos por su capacidad para producir niveles reducidos de fucosilación en anticuerpos.

[00390] Los anticuerpos pueden estar totalmente afucosilados (lo que significa que no contienen fucosa detectable) o pueden estar parcialmente afucosilados, lo que significa que el anticuerpo aislado contiene menos del 95%, menos del 85%, menos del 75%, menos del 65%, menos del 55%, menos del 45%, menos del 35%, menos del 25%, menos del 15% o menos del 5% de la cantidad de fucosa normalmente detectada para un anticuerpo similar producido por un sistema de expresión de mamífero.

[00391] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende un dominio IgG1 con contenido reducido de fucosa en la posición Asn 297 en comparación con un dominio IgG1 natural. Se sabe que tales dominios Fc tienen ADCC mejorada. Véase Shields et al., J. Biol. Chem., 2002, 277:26733–26740, incorporado por referencia en su totalidad. En algunas formas de realización, tales anticuerpos no comprenden ninguna fucosa en la posición Asn 297. La cantidad de fucosa puede ser mayor que la de fucosa. La cantidad de fucosa puede determinarse usando cualquier método adecuado, por ejemplo como se describe en WO 2008/077546, incorporado por referencia en su totalidad.

[00392] En determinadas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una región Fc con una o más sustituciones de aminoácidos que mejoran la ADCC, tal como una sustitución en una o más de las posiciones 298, 333 y 334 de la región Fc. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una región Fc con una o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones 239, 332 y 330, como se describe en Lazar et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006,103:4005–4010, incorporado por referencia en su totalidad.

[00393] Otras variantes de glicosilación ilustrativas que pueden incorporarse a los anticuerpos aquí proporcionados se describen, por ejemplo, en publ. de patente US Nros. 2003/0157108, 2004/0093621, 2003/0157108, 2003/0115614, 2002/0164328, 2004/0093621, 2004/0132140, 2004/0110704, 2004/0110282, 2004/0109865; International Pat. Pub. Nos. 2000/61739,

2001/29246, 2003/085119, 2003/084570, 2005/035586, 2005/035778; 2005/053742, 2002/031140; Okazaki et al., J. Mol. Biol., 2004, 336:1239–1249; y Yamane–Ohnuki et al., Biotech. Bioeng., 2004, 87: 614–622; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

5 **[00394]** En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una región Fc con al menos un residuo de galactosa en el oligosacárido unido a la región Fc. Tales variantes de anticuerpo pueden tener una función CDC mejorada. Ejemplos de tales variantes de anticuerpo se describen, por ejemplo, en WO 1997/30087; WO 1998/58964; y WO 1999/22764; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

[00395] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una o más alteraciones que mejoran o disminuyen la unión a C1q y/o CDC. Véase patente U.S. N.º 6,194,551; WO 99/51642; e Idusogie et al., J. Immunol., 2000, 164:4178–4184; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

15 **[00396]** En determinadas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de cadena pesada constante seleccionada de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 425–468 y 484–539.

[00397] En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 1 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 33; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 2 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 33; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539.

25 En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539.

30 En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539.

35 En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 35; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 3 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 36; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 436–468 y 484–539.

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

establecida en la SEQ ID NO: 51; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 457. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 51; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 460. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 471; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 439. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 471; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 446. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 471; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 457. En determinadas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 470 y una secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 471; y en donde la región Fc humana comprende una secuencia de IgG humana seleccionada de una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 460.

[00399] En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado descrito en el presente documento comprende una secuencia de cadena ligera constante establecida por SEQ ID NO: 469.

[00400] En determinadas formas de realización, la región Fc comprende una o más sustituciones de aminoácidos, en donde la una o más sustituciones dan como resultado un aumento de la vida media del anticuerpo, un aumento de la actividad de ADCC, un aumento de la actividad de ADCP o un aumento de la actividad de CDC en comparación con el Fc sin la una o más sustituciones. En determinadas formas de realización, las una o más sustituciones de aminoácidos dan como resultado un aumento de la vida media del anticuerpo a pH 6,0 en comparación con un anticuerpo que comprende una región Fc de tipo salvaje. En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado que comprende una región Fc con una o más sustituciones de aminoácidos tiene una vida media de aproximadamente 80 a 110 días en un ser humano.

[00401] En determinadas formas de realización, el anticuerpo tiene una vida media aumentada que es aproximadamente 10.000 veces, 1.000 veces, 500 veces, 100 veces, 50 veces, 20 veces, 10 veces, 9 veces, 8 veces, 7 veces, 6 veces, 5 veces, 4,5 veces, 4 veces, 3,5 veces, 3 veces, 2,5 veces, 2 veces, 1,95 veces, 1,9 veces, 1,85 veces, 1,75 veces, 1,7 veces, 1,65 veces, 1,6 veces, 1,55 veces. 95 veces, 1,9 veces, 1,85 veces, 1,8 veces, 1,75 veces, 1,7 veces, 1,65 veces, 1,6 veces, 1,55 veces, 1,50 veces, 1,45 veces, 1,4 veces, 1,35 veces, 1,3 veces, 1,25 veces, 1,2 veces, 1,15 veces, 1,1 veces o 1,05 veces más en comparación con un anticuerpo que comprende una región Fc de tipo salvaje. En determinadas formas de realización, el anticuerpo tiene una vida media aumentada que es aproximadamente 10.000 veces, 1.000 veces, 500 veces, 100 veces, 50 veces, 20 veces, 10 veces, 9 veces, 8 veces, 7 veces, 6 veces, 5 veces, 4,5 veces, 4 veces, 3,5 veces, 3 veces, 2,5 veces, 2 veces, 1.... 95 veces, 1,9 veces, 1,85 veces, 1,8 veces, 1,75 veces, 1,7 veces, 1,65 veces, 1,6 veces, 1,55 veces, 1,50 veces, 1,45 veces, 1,4 veces, 1,35 veces, 1,3 veces, 1,25 veces, 1,2 veces, 1,15 veces, 1,1 veces o

1,05 veces más en comparación con lebrizumab.

[00402] En determinadas formas de realización, la región Fc comprende una o más sustituciones de aminoácidos, en donde la una o más sustituciones dan como resultado un aumento de la vida media del anticuerpo, una disminución de una o más de las actividades ADCC, ADCCP o CDC en comparación con el Fc sin la una o más sustituciones. En determinadas formas de realización, la sustitución de uno o más aminoácidos produce un aumento de la vida media del anticuerpo a pH 6,0 en comparación con un anticuerpo que comprende una región Fc de tipo salvaje. En determinadas formas de realización, el anticuerpo aislado que comprende una región Fc con una o más sustituciones de aminoácidos tiene una vida media de aproximadamente 80 a 110 días en un ser humano.

[00403] En determinadas formas de realización, la una o más sustituciones de aminoácidos se selecciona del grupo que consiste en S228P (SP); M252Y, S254T, T256E, T256D, T250Q, H285D, T307A, T307Q, T307R, T307W, L309D, Q411H, Q311V, A378V, E380A, M428L, N434A, N434S, N297A, D265A, L234A, L235A, y N434W. En determinadas formas de realización, la una o más sustituciones de aminoácidos comprende una pluralidad de sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en M428L/N434S (LS); M252Y/S254T/T256E (YTE); T250Q/M428L; T307A/E380A/N434A; T256D/T307Q (DQ); T256D/T307W (DW); M252Y/T256D (YD); T307Q/Q311V/A378V (QVV); T256D/H285D/T307R/Q311V/A378V (DDRVV); L309D/Q311H/N434S (DHS); S228P/L235E (SPLE); L234A/L235A (LA), M428L/N434A L234A/G237A (LALA), L234A/L235A/G237A, L234A/L235A/P329G, N297A, D265A/YTE, LALA/YTE, LAGA/YTE, LALAGA/YTE, LALAPG/YTE, N297A/LS; D265A/LS; LALA/LS; LALAGA/LS; LALAPG/LS; N297A/DHS; D265A/DHS; LALA/DHS; LAGA/DHS; LALAGA/DHS; LALAPG/DHS; SP/YTE; SPLE/YTE; SP/LS; SPLE/LS, SP/DHS; SPLE/DHS; N297A/LA; D265A/LA, LALA/LA, LAGA/LA, LALAGA/LA, LALAPG/LA, N297A/N434A; D265A/N434A; LALA/N434A, LAGA/N434A, LALAGA/N434A, LALAPG/N434A, N297A/N434W, D265A/N434W, LALA/N434W, LAGA/N434W, LALAGA/N434W, LALAPG/N434W, N297A/DQ, D265A/DQ, LALA/DQ, LAGA/DQ, LALAGA/DQ, LALAPG/DQ, N297A/DW, D265A/DW, LALA/DW, LAGA/DW, LALAGA/DW, LALAPG/DW N297A/YD, D265A/YD, LALA/YD, LAGA/YD, LALAGA/YD, LALAPG/YD, T307Q/Q311V/A378V (QVV), N297A/QVV, D265A/QVV, LALA/QVV, LAGA/QVV, LALAGA/QVV, LALAPG/QVV, DDRVV, N297A/DDRVV, D265A/DDRVV, LALA/DDRVV, LAGA/DDRVV, LALAGA/DDRVV y LALAPG/DDRVV.

[00404] En determinadas formas de realización, la sustitución de uno o más aminoácidos se selecciona del grupo que consiste en LALA/YTE, LAGA/YTE, LALA/LS, YTE y LS.

[00405] En determinadas formas de realización, la sustitución de uno o más aminoácidos comprende o consiste en LALA/YTE. En determinadas formas de realización, la sustitución de uno o más aminoácidos comprende o consiste en LAGA/YTE. En determinadas formas de realización, la sustitución de uno o más aminoácidos comprende o consiste en LALA/LS. En determinadas formas de realización, la sustitución de uno o más aminoácidos comprende o consiste en YTE. En determinadas formas de realización, la una o más sustituciones de aminoácidos comprende o consiste en LS.

[00406]

[00407] En determinadas formas de realización, la región Fc se une a un receptor Fcγ seleccionado del grupo que consiste en: FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIc, FcγRIIIa y FcγRIIIb. En determinadas formas de realización, la región Fc se une a un receptor Fcγ con mayor afinidad a pH 6,0 en comparación con un anticuerpo que comprende una región Fc de tipo salvaje.

Unión

[00408] La afinidad de una molécula X por su compañera Y puede representarse mediante la constante de equilibrio de disociación (KD). Los componentes cinéticos que contribuyen a la constante de equilibrio de disociación se describen con más detalle a continuación. La afinidad puede medirse por métodos comunes conocidos en la técnica, incluidos los descritos en el presente documento, como la tecnología de resonancia de plasmón superficial (SPR) (por ejemplo, BIACORE®) o la interferometría de biocapa (por ejemplo, FORTEBIO®).

[00409] Con respecto a la unión de un anticuerpo a una molécula diana, los términos “unir”, “unión específica”, “se une específicamente a”, “específico para”, “se une selectivamente a” y “selectivo para” un antígeno particular (por ejemplo, un polipéptido diana) o un epítopo en un antígeno particular significan una unión que es mensurablemente diferente de una interacción no específica o no selectiva (por ejemplo, con una molécula no diana). La unión específica puede medirse, por ejemplo, midiendo la unión a una molécula diana (es decir, IL-13) y comparándola con la unión a una molécula no diana. La unión específica también puede determinarse por competencia con una molécula de control que imite el epítopo reconocido en la molécula diana. En ese caso, la unión específica se indica si la molécula de control inhibe competitivamente la unión del anticuerpo a la molécula diana. En algunas formas de realización, la afinidad de un anticuerpo anti-IL-13 por una molécula no diana es inferior a aproximadamente el 50% de la afinidad por la IL-13. En algunas formas de realización, la afinidad de un anticuerpo anti-IL-13 por una molécula no diana es inferior a aproximadamente el 40% de la afinidad por la IL-13. En algunas formas de realización, la afinidad de un anticuerpo anti-IL-13 por una molécula no diana es inferior a aproximadamente el 30% de la afinidad por la IL-13. En algunas formas de realización, la afinidad de un anticuerpo anti-IL-13 por una molécula no diana es inferior a aproximadamente el 20% de la afinidad por la IL-13. En algunas formas de realización, la afinidad de un anticuerpo anti-IL-13 por una molécula no diana es inferior a aproximadamente el 10% de la afinidad por la IL-13. En algunas formas de realización, la afinidad de un anticuerpo anti-IL-13 por una molécula no diana es inferior a aproximadamente el 1% de la afinidad por la IL-13. En algunas formas de realización, la afinidad de un anticuerpo anti-IL-13 por una molécula no diana es inferior a aproximadamente el 0,1% de la afinidad por la IL-13.

[00410] Cuando se utiliza en el presente documento en el contexto de dos o más anticuerpos, el término “compite con” o “compite de forma cruzada con” indica que los dos o más anticuerpos compiten por unirse a un antígeno (por ejemplo, IL-13). En un ensayo ejemplar, la IL-13 se recubre sobre una superficie y se pone en contacto con un primer anticuerpo anti-IL-13, tras lo cual se añade un segundo anticuerpo anti-IL-13. En otro ensayo ejemplar, un primer anticuerpo anti-IL-13 se recubre sobre una superficie y se pone en contacto con IL-13, y después se añade un segundo anticuerpo anti-IL-13. Si la presencia del primer anticuerpo anti-IL-13 reduce la unión del segundo anticuerpo anti-IL-13, en cualquiera de los ensayos, entonces los anticuerpos compiten entre sí. El término “compite con” también incluye combinaciones de anticuerpos en donde un anticuerpo reduce la unión de otro anticuerpo, pero en donde no se observa competencia cuando los anticuerpos se añaden en el orden inverso. Sin embargo, en algunas formas de realización, los anticuerpos primero y segundo inhiben la unión entre sí, independientemente del orden en que se añadan. En algunas formas de realización, un anticuerpo reduce la unión de otro anticuerpo a su antígeno en al menos un 25%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o al menos un 99% según se mida en un ensayo de unión competitiva.

Un artesano experto puede seleccionar las concentraciones de los anticuerpos usados en los ensayos de competición basándose en las afinidades de los anticuerpos para IL-13 y la valencia de los anticuerpos. Los ensayos descritos en esta definición son ilustrativos, y un artesano experto puede utilizar cualquier ensayo adecuado para determinar si los anticuerpos compiten entre sí. Los ensayos adecuados se describen, por ejemplo, en Cox et al., “Immunoassay Methods”, en Assay Guidance Manual [Internet], Updated December 24, 2014 (ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92434/; consultado el 29 de septiembre de 2015); Silman et al., Cytometry, 2001, 44:30–37; y Finco et al., J. Pharm. Biomed. Anal., 2011, 54:351–358; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

[00411] Un anticuerpo de prueba compite con un anticuerpo de referencia si un exceso de un anticuerpo de prueba (por ejemplo, al menos 2x, 5x, 10x, 20x o 100x) inhibe o bloquea la unión del anticuerpo de referencia en, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99% según se mida en un ensayo de unión competitiva. Los anticuerpos identificados mediante el ensayo de competición (anticuerpo competidor) incluyen anticuerpos que se unen al mismo epítipo que el anticuerpo de referencia y anticuerpos que se unen a un epítipo adyacente suficientemente proximal al epítipo unido por el anticuerpo de referencia para que se produzca impedimento estérico. Por ejemplo, puede identificarse un segundo anticuerpo competidor que compita por la unión a IL-13 con un primer anticuerpo descrito en el presente documento. En ciertos casos, el segundo anticuerpo puede bloquear o inhibir la unión del primer anticuerpo en, por ejemplo, al menos un 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99% medido en un ensayo de unión competitiva. En ciertos casos, el segundo anticuerpo puede desplazar al primer anticuerpo en más del 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99%.

[00412] En determinadas formas de realización, el anticuerpo se une a una IL-13 humana.

[00413] En determinadas formas de realización, el anticuerpo se une a una secuencia de IL-13 establecida en la SEQ ID NO: 472–475.

[00414] En determinadas formas de realización, el anticuerpo es reactivo cruzado con la IL-13 del mono cynomolgus.

[00415] En determinadas formas de realización, el anticuerpo se une a una secuencia de IL-13 establecida en la SEQ ID NO: 472–475 con una K_D menor o igual a aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9×10^{-9} M, según se mide por SPR. En determinadas formas de realización, el anticuerpo se une a una secuencia de IL-13 establecida en los SEQ ID NO: 472–475 con una K_D menor o igual a aproximadamente 1×10^{-10} M, medida por SPR. En determinadas formas de realización, el anticuerpo se une a IL-13 humana con una K_D menor o igual a aproximadamente 1×10^{-9} M, medida por SPR.

[00416] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a IL-13 con un K_D menor o igual a aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 1,95, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 o 10×10^{-8} M, medidos por ELISA o cualquier otro método adecuado conocido en la técnica. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a IL-13 con una K_D menor o igual a aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 1,95, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 o 10×10^{-9} M, medidos por ELISA o cualquier otro método adecuado conocido en la técnica.

[00417] En algunas formas de realización, la K_D del anticuerpo proporcionado en el presente documento para la unión de IL-13 se encuentra entre aproximadamente 0,001–0,01, 0,01–0,1,

0,01–0,05, 0,05–0,1, 0,1–0,5, 0,5–1, 0,25–0,75, 0,25–0,5, 0,5–0,75, 0,75–1, 0,75–2, 1. 1–1,2, 1,2–1,3, 1,3–1,4, 1,4–1,5, 1,5–1,6, 1,6–1,7, 1,7–1,8, 1,8–1,9, 1,9–2, 1–2, 1–5, 2–7, 3–8, 3–5, 4–6, 5–7, 6–8, 7–9, 7–10 o $5–10 \times 10^{-8}$ M, como se mide por ELISA o cualquier otro método adecuado conocido en la técnica. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a IL–13 con una K_D inferior o igual a aproximadamente 1×10^{-8} M o inferior o igual a superior a 1×10^{-9} M, medido por ELISA o cualquier otro método adecuado conocido en la técnica.

[00418] En algunas formas de realización, el anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a IL–13 con un K_D de menos o igual a aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4,5, 4, 3,5, 3, 2,5, 2, 1,98, 1,95, 1,9, 1,85, 1,8, 1,75, 1,7, 1,65, 1,6, 1,55, 1,50, 1,45, 1,4, 1,3, 1, 2, 1,1, 1, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,65, 0,6, 0,55, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001, 0,0005 o $0,0001 \times 10^{-8}$ M o menos, medido por ELISA o cualquier otro método adecuado conocido en la técnica. En algunas formas de realización, el anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a IL–13 con una K_D entre 5–3, 4–2, 3–1, 1,9–1,8, 1,8–1,7, 1,7–1,6, 1,6–1,5, 1,9–1,5, 1,5–1, 1–0,8, 1–0,5, 0,9–0,6, 0,7–0,4, 0,6–0,2, 0,5–0,3, 0,3–0,2, 0,2–0,1, 0,1–0,01, 0,01–0,001 o $0,001–0,0001 \times 10^{-8}$ M según ELISA o cualquier otro método adecuado conocido en la técnica.

Función

[00419] Las “funciones efectoras” se refieren a aquellas actividades biológicas mediadas por la región Fc de un anticuerpo, cuyas actividades pueden variar dependiendo del isotipo del anticuerpo. Ejemplos de funciones efectoras de anticuerpos incluyen el bloqueo, agonismo o antagonismo del ligando receptor, la unión de C1q para activar la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), la unión del receptor Fc para activar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP). En algunas formas de realización, la función efectora del anticuerpo anti–IL–13 descrito en el presente documento es el antagonismo y bloquea la unión del receptor de IL–13 a IL–13.

Composiciones farmacéuticas

[00420] La presente solicitud proporciona composiciones que comprenden los anticuerpos, incluidas composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los anticuerpos descritos en el presente documento con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, la composición es estéril. Las composiciones farmacéuticas comprenden generalmente una cantidad eficaz de un anticuerpo.

[00421] Estas composiciones pueden comprender, además de uno o más de los anticuerpos aquí divulgados, un excipiente, portador, tampón, estabilizador u otros materiales farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica. Dichos materiales no deben ser tóxicos y no deben interferir con la eficacia del principio activo. La naturaleza precisa del portador u otro material puede depender de la vía de administración, por ejemplo, oral, intravenosa, cutánea o subcutánea, nasal, intramuscular, intraperitoneal.

[00422] Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden presentarse en forma de comprimido, cápsula, polvo o líquido. Un comprimido puede incluir un portador sólido como gelatina o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas generalmente incluyen un portador líquido como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Puede incluirse solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacáridos o glicoles como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol.

[00423] Para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea o inyección en el lugar de la

aflicción, el ingrediente activo estará en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable que esté libre de pirógenos y tenga un pH, isotonicidad y estabilidad adecuados. Los expertos en la técnica son capaces de preparar soluciones adecuadas utilizando, por ejemplo, vehículos isotónicos como la inyección de cloruro sódico, la inyección de Ringer o la inyección de Ringer lactato. Pueden incluirse conservantes, estabilizantes, tampones, antioxidantes y/u otros aditivos, según sea necesario.

[00424] El anticuerpo anti-IL-13 que se va a administrar a un individuo, se administra preferentemente en una “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad profilácticamente eficaz” (según el caso, aunque la profilaxis puede considerarse terapia), siendo ésta suficiente para mostrar beneficio al individuo. La cantidad real administrada, así como el ritmo y el curso temporal de la administración, dependerán de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad de agregación proteica que se esté tratando. La prescripción del tratamiento, por ejemplo, las decisiones sobre la dosis, etc., es responsabilidad de los médicos generalistas y otros facultativos, y normalmente tiene en cuenta el trastorno que se va a tratar, el estado del paciente, el lugar de administración, el método de administración y otros factores conocidos por los facultativos. Pueden encontrarse ejemplos de las técnicas y protocolos mencionados en Remington’s Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, Osol, A. (ed), 1980.

[00425] Una composición puede administrarse sola o en combinación con otros tratamientos, ya sea simultánea o secuencialmente, dependiendo de la afección a tratar.

Métodos

Métodos de preparación

[00426] Los anticuerpos descritos en el presente documento pueden producirse utilizando métodos y composiciones recombinantes, por ejemplo, como se describe en patente U.S. N.º 4,816,567. En una forma de realización, se proporciona un ácido nucleico aislado que codifica un anticuerpo descrito en el presente documento. Dicho ácido nucleico puede codificar una secuencia de aminoácidos que comprende la VL y/o una secuencia de aminoácidos que comprende la VH del anticuerpo (por ejemplo, las cadenas ligeras y/o pesadas del anticuerpo) o una secuencia de aminoácidos que comprende la VHH de un anticuerpo de dominio único. En otra forma de realización, se proporcionan uno o más vectores (por ejemplo, vectores de expresión) que comprenden dicho ácido nucleico. En una forma de realización, el ácido nucleico se proporciona en un vector multicistrónico. En otra forma de realización, se proporciona una célula huésped que comprende dicho ácido nucleico. En una de dichas formas de realización, una célula huésped comprende (por ejemplo, ha sido transformada con): (1) un vector que comprende un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende el VL del anticuerpo y una secuencia de aminoácidos que comprende el VH del constructo de polipéptido de unión a antígeno o (2) un primer vector que comprende un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende el VL del constructo de polipéptido de unión a antígeno y un segundo vector que comprende un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende el VH del constructo de polipéptido de unión a antígeno. En una forma de realización, la célula huésped es eucariota, por ejemplo, una célula de ovario de hámster chino (CHO) o una célula de riñón embrionario humano (HEK) o una célula linfocítica (por ejemplo, una célula Y0, NS0, Sp20). En una forma de realización, se proporciona un método para fabricar un anticuerpo, en donde el método comprende cultivar una célula huésped que comprende ácido nucleico que codifica el anticuerpo, como se ha proporcionado con anterioridad, en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo, y opcionalmente

recuperar el anticuerpo de la célula huésped (o medio de cultivo de la célula huésped).

[00427] Para la producción recombinante del anticuerpo, el ácido nucleico que codifica un anticuerpo, por ejemplo, como se ha descrito con anterioridad, se aísla y se inserta en uno o más vectores para su posterior clonación y/o expresión en una célula huésped. Dicho ácido nucleico puede aislarse y secuenciarse fácilmente mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, utilizando sondas de oligonucleótidos capaces de unirse específicamente a los genes que codifican las cadenas pesada y ligera del anticuerpo).

[00428] Cuando un anticuerpo o variante del mismo es producido recombinantemente por las células huésped, la proteína en determinadas formas de realización está presente en aproximadamente el 30%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 2% o aproximadamente el 1% o menos del peso seco de las células. Cuando el anticuerpo o variante del mismo es producido recombinantemente por las células huésped, la proteína, en determinadas formas de realización, está presente en el medio de cultivo en aproximadamente 5 g/L, aproximadamente 4 g/L, aproximadamente 3 g/L, aproximadamente 2 g/L, aproximadamente 1 g/L, aproximadamente 750 mg/L, aproximadamente 500 mg/L, aproximadamente 250 mg/L, aproximadamente 100 mg/L, aproximadamente 50 mg/L, aproximadamente 10 mg/L o aproximadamente 1 mg/L o menos del peso seco de las células. En determinadas formas de realización, el anticuerpo “sustancialmente purificado” producido por los métodos descritos en el presente documento, tiene un nivel de pureza de al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, específicamente, un nivel de pureza de al menos aproximadamente el 75%, 80%, 85%, y más específicamente, un nivel de pureza de al menos aproximadamente el 90%, un nivel de pureza de al menos aproximadamente el 95%, un nivel de pureza de al menos aproximadamente el 99% o superior, determinado por métodos apropiados como análisis SDS/PAGE, RP-HPLC, SEC y electroforesis capilar.

[00429] Las células huésped adecuadas para la clonación o expresión de vectores codificadores de anticuerpos incluyen células procariotas o eucariotas descritas en el presente documento.

[00430] Las células huésped recombinantes o células huésped son células que incluyen un polinucleótido exógeno, independientemente del método utilizado para la inserción, por ejemplo, captación directa, transducción, apareamiento u otros métodos conocidos en la técnica para crear células huésped recombinantes. El polinucleótido exógeno puede mantenerse como un vector no integrado, por ejemplo, un plásmido o alternativamente, puede integrarse en el genoma huésped. Las células huésped pueden incluir CHO, derivados de CHO, NS0, Sp2O, CV-1, VERO-76, HeLa, HepG2, Per.C6 o BHK.

[00431] Por ejemplo, el anticuerpo puede producirse en bacterias, en particular cuando la glicosilación y la función de efector Fc no son necesarias. Para la expresión de fragmentos de anticuerpo y polipéptidos en bacterias, véase, por ejemplo, patentes U.S. Nros. 5,648,237, 5,789,199, y 5,840,523. (Véase también Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pp. 245–254, que describe la expresión de fragmentos de anticuerpo en *E. coli*). Tras la expresión, el anticuerpo puede aislarse de la pasta celular bacteriana en una fracción soluble y puede purificarse aún más.

[00432] Además de los procariotas, los microbios eucariotas como los hongos filamentosos o las levaduras son huéspedes de clonación o expresión adecuados para los vectores de codificación de anticuerpos, incluidas las cepas de hongos y levaduras cuyas vías de glicosilación se han “humanizado”, lo que da lugar a la producción de un anticuerpo con un patrón de glicosilación parcial o totalmente humano. Véase Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409–1414 (2004), y Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210–215 (2006).

[00433] Las células huésped adecuadas para la expresión de anticuerpos glicosilados también se derivan de organismos multicelulares (invertebrados y vertebrados). Ejemplos de células invertebradas incluyen células vegetales y de insectos. Se han identificado numerosas cepas baculovirales que pueden utilizarse junto con células de insecto, en particular para la transfección de células de *Spodoptera frugiperda*.

[00434] Los cultivos de células vegetales también pueden utilizarse como huéspedes. Véase, por ejemplo, patentes U.S. Nros. 5.959.177, 6.040.498, 6.420.548, 7.125.978, y 6.417.429 (describiendo la tecnología PLANTIBODIES™ para producir anticuerpos en plantas transgénicas).

[00435] Las células de vertebrados también pueden utilizarse como huéspedes. Por ejemplo, pueden ser útiles las líneas celulares de mamíferos que están adaptadas para crecer en suspensión. Otros ejemplos de líneas celulares de mamíferos huéspedes útiles son la línea CV1 de riñón de mono transformada por SV40 (COS–7); línea de riñón embrionario humano (células 293 o 293 como se describe, por ejemplo, en Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)); células de riñón de hámster bebé (BHK); células de sertoli de ratón (células TM4 descritas, por ejemplo, en Mather, *Biol. Reprod.* 23:243–251 (1980)); células de riñón de mono (CV1); células de riñón de mono verde africano (VERO–76); células de carcinoma cervical humano (HELA); células de riñón canino (MDCK; células de hígado de rata búfalo (BRL 3A); células de pulmón humano (W138); células de hígado humano (Hep G2); tumor mamario de ratón (MMT 060562); células TRI, según se describe, por ejemplo, en Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44–68 (1982); células MRC 5; y células FS4. Otras líneas celulares huéspedes de mamíferos útiles incluyen las células de ovario de hámster chino (CHO), incluidas las células DHFR– CHO (Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); y líneas celulares de mieloma como Y0, NS0 y Sp2/0. Para una revisión de determinadas líneas de células huésped de mamíferos adecuadas para la producción de anticuerpos, véase, por ejemplo, Yazaki y Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J.), pp. 255–268 (2003).

[00436] En una forma de realización, los anticuerpos descritos en el presente documento se producen en células de mamífero estables, mediante un método que comprende: transfectar al menos una célula de mamífero estable con: ácido nucleico que codifica el anticuerpo, en una proporción predeterminada; y expresar el ácido nucleico en la al menos una célula de mamífero. En algunas formas de realización, la proporción predeterminada de ácido nucleico se determina en experimentos de transfección transitoria para determinar la proporción relativa de ácidos nucleicos de entrada que da como resultado el mayor porcentaje del anticuerpo en el producto expresado.

[00437] En algunas formas de realización, es el método de producción de un anticuerpo en células de mamífero estables como se describe en el presente documento en donde el producto de expresión de la al menos una célula de mamífero estable comprende un mayor porcentaje del anticuerpo glicosilado deseado en comparación con los polipéptidos monoméricos de cadena pesada o ligera, u otros anticuerpos.

[00438] En algunas formas de realización, es el método de producir un anticuerpo glicosilado en células de mamífero estables descrito en el presente documento, dicho método comprende identificar y purificar el anticuerpo glicosilado deseado. En algunas formas de realización, dicha identificación se lleva a cabo mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas o ambas.

[00439] Si es necesario, los anticuerpos pueden purificarse o aislarse después de la expresión. Las proteínas pueden aislarse o purificarse de diversas formas conocidas por los expertos en la técnica. Los métodos de purificación estándar incluyen técnicas cromatográficas, incluyendo intercambio iónico, interacción hidrofóbica, afinidad, apresto o filtración en gel, y fase inversa, llevadas a cabo a presión atmosférica o a alta presión usando sistemas como FPLC y HPLC. Los métodos de purificación también incluyen técnicas electroforéticas, inmunológicas, de precipitación, diálisis y cromatoenfoque. También son útiles las técnicas de ultrafiltración y diafiltración, junto con la concentración de proteínas. Como es bien conocido en el arte, una variedad de proteínas naturales se unen a Fc y anticuerpos, y estas proteínas pueden encontrar uso en la presente invención para la purificación de anticuerpos. Por ejemplo, las proteínas bacterianas A y G se unen a la región Fc. Asimismo, la proteína bacteriana L se une a la región Fab de algunos anticuerpos. La purificación puede facilitarse a menudo mediante una pareja de fusión particular. Por ejemplo, los anticuerpos pueden purificarse utilizando resina de glutatión si se emplea una fusión GST, cromatografía de afinidad Ni²⁺ si se emplea una etiqueta His o anticuerpo anti-flag inmovilizado si se utiliza una etiqueta flag. Para una orientación general sobre las técnicas de purificación adecuadas, véase, por ejemplo, incorporado íntegramente por referencia Protein Purification: Principles y Practice, 3rd Ed., Scopes, Springer-Verlag, NY, 1994, incorporado íntegramente por referencia. El grado de purificación necesario variará dependiendo del uso de los anticuerpos. En algunos casos, no es necesaria ninguna purificación.

[00440] En determinadas formas de realización, los anticuerpos se purifican utilizando cromatografía de intercambio aniónico, incluyendo, pero sin limitarse a, cromatografía en Q-sefara, DEAE sefara, poros HQ, poros DEAF, Toyopearl Q, Toyopearl QAE, Toyopearl DEAE, Resource/Source Q y DEAE, Fractogel Q y columnas DEAE.

[00441] En formas de realización específicas, las proteínas aquí descritas se purifican utilizando Cromatografía de Intercambio Catiónico incluyendo, pero sin limitación, SP-sepharose, CM sepharose, poros HS, poros CM, Toyopearl SP, Toyopearl CM, Resource/Source S y CM, Fractogel S y CM columnas y sus equivalentes y comparables.

[00442] Además, los anticuerpos descritos en el presente documento pueden sintetizarse químicamente utilizando técnicas conocidas en la técnica (por ejemplo, véase Creighton, 1983, Proteins: Structures y Molecular Principles, W. H. Freeman & Co., N.Y y Hunkapiller et al., Nature, 310:105-111 (1984)). Por ejemplo, un polipéptido correspondiente a un fragmento de un polipéptido puede sintetizarse mediante el uso de un sintetizador de péptidos. Además, si se desea, pueden introducirse aminoácidos no clásicos o análogos químicos de aminoácidos como sustitución o adición en la secuencia polipeptídica. Los aminoácidos no clásicos incluyen, pero sin limitación, a los isómeros D de los aminoácidos comunes, ácido 2,4diaminobutírico, ácido alfa-amino isobutírico, ácido 4aminobutírico, Abu, ácido 2-amino butírico, g-Abu, e-Ahx, ácido 6amino hexanoico, Aib, ácido 2-amino isobutírico, ácido 3-amino propiónico, ornitina, norleucina, norvalina, hidroxiprolina, sarcosina, citrulina, homocitrulina, ácido cisteico, t-butilglicina, t-butilalanina, fenilglicina, ciclohexilalanina, alanina, fluoroaminoácidos, aminoácidos de diseño como aminoácidos metilados, aminoácidos C-metilados, aminoácidos N-metilados y

análogos de aminoácidos en general. Además, el aminoácido puede ser D (dextrógiro) o L (levógiro).

[00443] En determinadas formas de realización, un anticuerpo descrito en el presente documento tiene una temperatura de agregación superior a aproximadamente 69 °C, superior a aproximadamente 70 °C, superior a aproximadamente 71 °C, superior a aproximadamente 72 °C, superior a aproximadamente 73 °C, superior a aproximadamente 74 °C, superior a aproximadamente 75 °C o superior a aproximadamente 76 °C, por ejemplo, entre aproximadamente 69 °C y aproximadamente 77 °C, entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 76 °C, entre aproximadamente 71 °C y aproximadamente 75 °C. La temperatura de agregación se mide utilizando DSF. En determinadas formas de realización, la temperatura de agregación se mide utilizando DSF.

[00444] En determinadas formas de realización, un anticuerpo descrito en el presente documento tiene hidrofobicidad reducida en comparación con lebrikizumab, medida por cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC). En determinadas formas de realización, el anticuerpo presenta un tiempo de retención HIC inferior a aproximadamente 15,2 min. En determinadas formas de realización, el anticuerpo presenta un tiempo de retención HIC que está entre aproximadamente 13 min y aproximadamente 15 min.

Métodos de uso

[00445] En un aspecto, la presente solicitud proporciona métodos de contacto de IL-13 con un anticuerpo anti-IL-13, tal como un anticuerpo humano o humanizado, que da como resultado la inhibición de la unión de IL-13 a un receptor de IL-13 expresado en una célula.

[00446] En un aspecto, la presente solicitud proporciona métodos de uso de los anticuerpos anti-IL-13 aislados descritos en el presente documento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto. En determinados aspectos, se describe en el presente documento un método para tratar a un sujeto que lo necesita con un anticuerpo anti-IL-13, comprendiendo el método administrar a un sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-13 o una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-13 descrito en el presente documento. En determinadas formas de realización, la presente solicitud proporciona métodos para tratar un trastorno o enfermedad asociados con niveles elevados de IL-13 y/o IgE en un sujeto.

[00447] En determinados aspectos, se describen en el presente documento métodos para tratar una patología asociada con la actividad de IL-13, el método comprende administrar a un sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL-13 aislado o una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-13 aislado descrito en el presente documento.

[00448] En determinados aspectos, se describe en el presente documento un método para tratar un trastorno o enfermedad inflamatoria en un sujeto mamífero que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo descrito en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento. En determinadas formas de realización de los métodos descritos en el presente documento, el trastorno o enfermedad inflamatoria es dermatitis atópica. En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es el asma. En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la fibrosis pulmonar idiopática. En determinadas formas de realización de los métodos aquí descritos, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la alopecia areata. En determinadas formas de

realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la sinusitis crónica con pólipos nasales. En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la rinosinusitis crónica sin pólipos nasales (CRSsNP). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la esofagitis eosinofílica (EoE). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es un trastorno o enfermedad gastrointestinal eosinofílica (ENID) seleccionada del grupo que consiste en Gastritis eosinofílica (EoG), Enteritis eosinofílica (EoN), Colitis eosinofílica (EoC) y Gastroenteritis eosinofílica (EGE). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es el síndrome de Churg–Strauss/granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (EGPA). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es Prurigo Nodularis (PN). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la Urticaria Espontánea Crónica (CSU). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es Pruritis Crónica de Origen Desconocido (CPUO). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es el penfigoide buloso (BP). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es Urticaria Inducible por Frío (ColdU). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la Rinosinusitis Alérgica Fúngica (AFRS). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria intestinal, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la psoriasis. En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es el lupus. En determinadas formas de realización, el trastorno o enfermedad inflamatoria es la artritis reumatoide.

[00449] En determinados aspectos, se describen en el presente documento métodos para tratar una patología asociada con niveles elevados de IL–13 en un sujeto mamífero que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[00450] En determinados aspectos, se describen en el presente documento métodos para reducir la actividad biológica de IL–13 en un sujeto mamífero que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[00451] En determinados aspectos, se describen en el presente documento métodos para inhibir la respuesta alérgica de tipo TH2 en un sujeto mamífero que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[00452] En determinados aspectos, se describen en el presente documento métodos para inhibir la fosforilación de STAT6 inducida por IL–13 en una célula, comprendiendo el método el contacto de la célula con un anticuerpo descrito en el presente documento.

[00453] En determinados aspectos, se describen en el presente documento métodos para inhibir la expresión de CD23 inducida por IL–13 en una célula, comprendiendo el método el contacto de la célula con un anticuerpo descrito en el presente documento.

[00454] En determinados aspectos, se describen en el presente documento métodos para

inhibir la secreción inducida por IL-13 de CCL2 y CCL26 a partir de una célula, comprendiendo el método el contacto de la célula con un anticuerpo descrito en el presente documento.

[00455] En determinados aspectos, se describen en el presente documento métodos para inhibir la expresión de NTRK1 inducida por IL-13 en una célula, comprendiendo el método el contacto de la célula con un anticuerpo descrito en el presente documento.

[00456] En determinados aspectos, se describen en el presente documento métodos para reducir los niveles de quimioquina regulada por activación y timo (TARC)/CCL17 en un sujeto mamífero que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[00457] En determinados aspectos, se describen en el presente documento métodos para prevenir un trastorno o enfermedad inflamatoria en un sujeto mamífero que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

Métodos de administración

[00458] En algunas formas de realización, los métodos aquí proporcionados son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un individuo. En una forma de realización, el individuo es un ser humano y el anticuerpo es un anticuerpo anti-IL-13 descrito en el presente documento.

[00459] En algunas formas de realización, un anticuerpo se administra por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, tópica, oral, transdérmica, intraperitoneal, intraorbital, por implantación, por inhalación, intratecal, intraventricular o intranasal. Puede administrarse una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-IL-13 para el tratamiento de una enfermedad o trastorno. La dosis adecuada del anticuerpo anti-IL-13 puede determinarse en función del tipo de enfermedad o trastorno a tratar, el tipo de anticuerpo anti-IL-13, la gravedad y evolución de la enfermedad o trastorno, el estado clínico de la persona, su historial clínico y su respuesta al tratamiento, así como a discreción del médico responsable.

[00460] En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se administra con al menos un agente terapéutico adicional. Cualquier agente terapéutico o inmunoterapéutico adicional adecuado puede administrarse con un anticuerpo proporcionado en el presente documento. Los agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes que se usan para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno como, pero sin limitarse a, una enfermedad o trastorno inflamatorio asociado con niveles elevados de IL-13 y/o IgE.

[00461] El agente terapéutico adicional puede administrarse por cualquier medio adecuado.

En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento y el agente terapéutico adicional se incluyen en la misma composición farmacéutica. En algunas formas de realización, un anticuerpo proporcionado en el presente documento y el agente terapéutico adicional se incluyen en composiciones farmacéuticas diferentes.

[00462] En las formas de realización en donde un anticuerpo proporcionado en el presente documento y el agente terapéutico adicional se incluyen en diferentes composiciones farmacéuticas, la administración del anticuerpo puede tener lugar antes, simultáneamente y/o después de la administración del agente terapéutico adicional. En algunas formas de realización, la administración de un anticuerpo proporcionado en el presente documento y el agente terapéutico adicional tiene lugar con un mes de diferencia aproximadamente. En algunas formas de realización, la administración de un anticuerpo proporcionado en el presente documento y el

agente terapéutico adicional tienen lugar con una semana de diferencia. En algunas formas de realización, la administración de un anticuerpo proporcionado en el presente documento y el agente terapéutico adicional tienen lugar con aproximadamente un día de diferencia. En algunas formas de realización, la administración de un anticuerpo proporcionado en el presente documento y el agente terapéutico adicional se producen en un plazo de aproximadamente doce horas entre sí. En algunas formas de realización, la administración de un anticuerpo proporcionado en el presente documento y el agente terapéutico adicional tienen lugar con una diferencia aproximada de una hora.

Kits y artículos de fabricación

- 10 **[00463]** La presente solicitud proporciona kits que comprenden una o más de las composiciones de anticuerpos descritas en el presente documento e instrucciones de uso. En algunas formas de realización, los kits contienen además un componente seleccionado de cualquiera de anticuerpos secundarios, reactivos para análisis inmunohistoquímico, excipiente farmacéuticamente aceptable y manual de instrucciones y cualquier combinación de los mismos.
- 15 En una forma de realización específica, el kit comprende una composición farmacéutica que comprende una o más de las composiciones de anticuerpos descritas en el presente documento, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[00464] La presente solicitud también proporciona artículos de fabricación que comprenden cualquiera de las composiciones o kits de anticuerpos descritos en el presente documento.

- 20 Ejemplos de un artículo de fabricación incluyen viales (incluyendo viales sellados).

Ejemplos

- [00465]** A continuación se presentan ejemplos de formas de realización específicas para llevar a cabo la presente invención. Los ejemplos se ofrecen únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar en modo alguno el alcance de la presente invención. Se han realizado esfuerzos
- 25 para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.), pero, por supuesto, debe permitirse cierto error experimental y desviación.

- [00466]** La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la habilidad de la técnica. Tales técnicas se explican ampliamente en la
- 30 bibliografía. Véase, por ejemplo, T.E. Creighton, *Proteins: Structures y Molecular Properties* (W.H. Freeman y Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., adición actual); Sambrook, et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2ª Edición, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick y N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990);
- 35 Carey y Sundberg *Advanced Organic Chemistry* 3ª Ed. (Plenum Press) Vols A y B(1992).

Métodos

Humanización de la secuencia de hibridoma de ratón del anticuerpo anti-IL-13 228B/C-1

- [00467]** Se utilizó la tecnología de injerto de región determinante de la complementariedad (CDR) para humanizar el anticuerpo parental de ratón anti-IL-13 228B/C-1, el anticuerpo monoclonal parental de Lebrikizumab. Las secuencias pesadas y ligeras del ratón parental se modelaron en un marco de anticuerpo humano como se describe a continuación. Se seleccionó un conjunto de cadenas pesadas y ligeras humanas para su humanización. El objetivo era diseñar pares de estas cadenas pesadas y ligeras que dieran lugar a propiedades biofísicas
- 40 mejoradas del anticuerpo parental, conservando al mismo tiempo la unión. Estas moléculas
- 45

humanizadas se diseñaron para mejorar el perfil de desarrollabilidad durante el escalado en el bioproceso.

Humanización de las cadenas ligeras

[00468] La secuencia de cadena ligera mAb parental de la secuencia de hibridoma de ratón del anticuerpo anti-IL13 (Lebrikizumab) se comparó con un grupo de secuencias de aminoácidos de líneas germinales de cadena ligera de región variable humana (VK) (Lefranc, M.-P. IMGT, la base de datos internacional ImMunoGeneTics Nucleic Acids Res., 29, D207–209 (2001). DOI:10.1093/nar/29.1.207. PMID:11125093.). Se seleccionaron un total de 4 líneas germinales VK humanas. De ellas, una pertenecía a la familia Vk4 (IGKV4–1), dos a la familia VK1 (IGKV1–39 e IGKV3–15) y una a la familia VK2 (IGKV2–28). También se diseñó una sustitución en el marco de la cadena ligera 3, de R a G. Esta mutación inversa de humano a ratón puede alterar la unión. Se seleccionó KJ4 de línea germinal humana para la región J basándose en la similitud de secuencia con la secuencia de ratón. Los dominios VL humanizados se clonaron en un vector que codifica para un dominio constante de cadena ligera kappa.

[00469] Se utilizó la siguiente nomenclatura para las cadenas ligeras: “LC0” corresponde a la secuencia de hibridoma de ratón. “LC1” corresponde a IGKV4–1_KJ4. “LC2” corresponde a IGKV1–39_KJ4. “LC3” corresponde a IGKV3–15_KJ4. “LC4” corresponde a IGKV2–28_KJ4. “LC5” corresponde a IGKV4–1_R a G_KJ. “LC6” corresponde a IGK V1–39_R a G_KJ4. “LC7” corresponde a IGKV3–15_R para G_KJ4. “LC8” corresponde a IGKV2–28_R para G_KJ4.

Humanización de la cadena pesada

[00470] La secuencia de cadena pesada mAb parental de la secuencia de hibridoma de ratón del anticuerpo anti-IL13 (Lebrikizumab) se comparó con un grupo de secuencias de aminoácidos de línea germinal de cadena pesada de región variable (VH) humana. Se seleccionó un total de 5 líneas germinales VH humanas. De ellas, una pertenecía a la familia VH4 (IGHV4–59), dos a la familia VH1 (IGHV1–46, IGHV1–69) y dos a la familia VH3 (IGHV3–15, IGHV3–23). La Q N-terminal de la cadena pesada se sustituyó por E para evitar una posible conversión en piroglutamato. Se seleccionó la línea germinal humana HJ6 para la región J basándose en la similitud de secuencia con la secuencia de ratón. Los dominios VH humanizados se clonaron en un vector que codifica para el dominio constante HC de IgG1 humana.

[00471] Se utilizó la siguiente nomenclatura para las cadenas pesadas: “HC0” – corresponde a la cadena pesada de hibridoma de ratón. “HC0_M” corresponde a HC0_NIS a TIS en FR3 (para evitar una posible glicosilación). “HC1” corresponde a la secuencia humanizada IGHV4–59_HJ6. “HC2” corresponde a la secuencia humanizada IGHV1–46_HJ6. “HC3” corresponde a la secuencia humanizada IGHV1–69_HJ6. “HC4” corresponde a la secuencia humanizada IGHV3–15_HJ6. “HC5” corresponde a la secuencia humanizada IGHV3–23_HJ6.

Síntesis de genes y constructos de plásmidos

[00472] Las secuencias codificantes para HC y LC del anticuerpo se generaron mediante síntesis de ADN y PCR, y posteriormente se subclonaron en un plásmido basado en pTT5 para la expresión de proteínas en un sistema celular de mamíferos. Las secuencias genéticas en los vectores de expresión se confirmaron mediante secuenciación de ADN.

Expresión de anticuerpos

[00473] La expresión transitoria de anticuerpos se llevó a cabo mediante la cotransfección de constructos HC y LC emparejados en células CHO utilizando el método PEI. Brevemente, se utilizaron como huésped células CHO a aproximadamente $5,5 \times 10^6$ /mL en un matraz agitado. La transfección se inició añadiendo a las células una mezcla de 1 mg/L de ADN y 7 mg/L de PEI en

medio OptiMEM™ (Invitrogen) y mezclando suavemente. A continuación, las células se cultivaron en un agitador incubador a 120 rpm, 37 °C y 8% de CO₂, durante 9 días. La alimentación con peptona y glucosa se realizó 24 h después y cada 2–3 días a partir de entonces en función de la densidad celular y la viabilidad. El cultivo celular se terminó el día 9 cuando la viabilidad celular se redujo a <80%. El medio condicionado se recogió para la purificación de proteínas.

Purificación de constructo de anticuerpos

[00474] La purificación de proteínas mediante cromatografía de afinidad y cromatografía de intercambio iónico se realizó utilizando un instrumento AKTA pure (GE Lifesciences). El medio condicional que expresaba el anticuerpo diana se cosechó por centrifugación a 4000 rpm, 50 min, y se filtró con un filtro de 0,22 µm. Los sobrenadantes cosechados se cargaron en una columna de Mabselect™ SuRe™ (GE Healthcare). Tras lavar la columna con tampón A (PBS, PH 7,4), la proteína se eluyó con tampón B (1 M de glicina, pH 2,7), e inmediatamente se neutralizó con 1/10 volumen de tampón D (1 M de citrato sódico, pH 6,0). A continuación, el anticuerpo purificado por afinidad se intercambió en tampón en acetato sódico 20 mM, pH 5,5.

Tabla 11: Cromatografía de exclusión por tamaño de los constructos anti-IL-13

ID de constructo*	Porcentaje de monómero
lebrikizumab	
(Constructo 1)	99%
Constructo 2	96%
Constructo 3	95%
Constructo 4	93%
Constructo 5	95%
Constructo 6	97%
Constructo 7	97%
Constructo 8	98%
Constructo 9	96%
Constructo 10	99%
Constructo 11	98%
Constructo 12	98%
Constructo 13	98%
Constructo 14	98%
Constructo 15	98%
Constructo 16	98%
Constructo 17	99%
Constructo 18	98%
Constructo 19	98%
Constructo 20	99%
Constructo 21	98%
Constructo 22	98%
Constructo 23	99%
Constructo 24	100%
Constructo 25	99%
Constructo 26	97%

ID de constructo*	Porcentaje de monómero
Constructo 90	98%
Constructo 91	98%
Constructo 92	98%
Constructo 93	98%
Constructo 94	99%
Constructo 95	98%
Constructo 96	99%
Constructo 97	97%
Constructo 98	98%
Constructo 99	98%
Constructo 100	97%
Constructo 101	99%
Constructo 102	98%
Constructo 103	100%
Constructo 104	100%
Constructo 105	100%
Constructo 106	99%
Constructo 107	100%
Constructo 108	99%
Constructo 109	99%
Constructo 110	99%
Constructo 111	100%
Constructo 112	98%
Constructo 113	98%
Constructo 114	98%
Constructo 115	97%
Constructo 116	98%
Constructo 117	98%
Constructo 118	97%
Constructo 119	98%
Constructo 120	97%
Constructo 121	96%
Constructo 122	98%
Constructo 123	95%
Constructo 124	98%
Constructo 125	98%
Constructo 126	97%
Constructo 127	98%

*Ver secuencias de constructos en las Tablas 2–8.

Análisis SEC–HPLC de constructos de anticuerpos

[00475] La SEC–HPLC analítica se realizó con el instrumento HPLC Shimadzu LC–10 (Shimadzu Corp.). Se cargaron 20 µl de muestra en 1 mg/mL en una columna Superdex® 200 Increase 5/150GL (GE Lifesciences). La fase móvil fue 2*PBS con un caudal de 0,3 mL/min, 15 min.

Medición de la cinética de unión anticuerpo–IL13 mediante resonancia de plasmón superficial

[00476] Se utilizó un sistema SPR Biacore 8K (GE HealthCare) equipado con un sensor de chip de proteína G de la serie S (Cytiva, Cat. 29179315) para determinar la velocidad cinética de unión y las constantes de afinidad a 25°C y en un tampón de funcionamiento de HBS–EP+ (10 mM HEPES pH 7,4, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 0,05% de surfactante P20). Tras un periodo de estabilización en tampón de funcionamiento, los constructos mAb anti–IL13 (diluidos a 1 µg/mL se capturaron en la celda de flujo 2 (activa) durante 60 s a un caudal de 10 uL/min. La proteína IL–13 humana recombinante, His Tag (Acro Cat. IL3–H52H4) se preparó a concentraciones de 0, 0,39, 0,78, 1,56, 3,13, 6,25, 12,5 y 0 nM y se inyectó sobre la celda de flujo 1 (referencia) y la celda de flujo 2 (activa) durante 180 s a un caudal de 30 µL/min. La proteína IL–13 recombinante de Cynomolgus, etiqueta His (SINO BIOLOGICAL, Cat. 11057–C07H) se preparó a concentraciones de 0, 0,39, 0,78, 1,56, 3,13, 6,25, 12,5, 25 y 0 nM y se inyectó en la celda de flujo 1 (referencia) y en la celda de flujo 2 (activa) durante 180 segundos a un caudal de 30 µL/min. Las muestras se inyectaron de forma multicycle sobre mAb recién capturado, regenerando las superficies de captura con inyección de glicina pH 1,5 durante 30 s a un caudal de 30 µL/min. Los datos se procesaron y analizaron con Biacore Insight Evaluation Software Version 2.0.15.12933 (GE Healthcare) como se indica a continuación. Las respuestas de la celda de flujo 1 (referencia) se restaron de las respuestas de la celda de flujo 2 (activa). A continuación, las respuestas de las dos inyecciones de blanco de tampón se restaron de los datos restados de referencia (2–1) para obtener datos de doble referencia, que se ajustaron a un modelo de unión 1:1 para determinar las constantes de velocidad de asociación (k_a) y disociación (k_d) aparentes. Su relación proporcionó la constante de disociación de equilibrio aparente o constante de afinidad ($K_D = k_d/k_a$).

Determinación de la afinidad del anticuerpo a los receptores Fc y C1q

[00477] La afinidad de unión (K_D) de anticuerpos a receptores Fc y C1q se determinó mediante resonancia de plasmón superficial (SPR) utilizando un Biacore 8K. Brevemente, se utilizó un chip SPR funcionalizado con un anticuerpo de cadena ligera anti–kappa para capturar anticuerpos purificados normalizados a 5 mg/mL, a una velocidad de flujo de 10 uL/min durante 90 segundos o 120 segundos. Se utilizó como referencia un canal emparejado sólo con tampón. Posteriormente, se inyectaron concentraciones variables de CD32a humano recombinante (167H), CD32a (167R), CD32b, CD16a (176V), CD16a (176F), FcRn, CD64 y C1q sobre la superficie con anticuerpo purificado capturado, así como el canal de referencia. La regeneración del chip entre distintas concentraciones de diferentes antígenos se realizó con 10 mM de HCl de Glicina, pH 1,5 y se capturó de nuevo el anticuerpo. Las constantes de velocidad de asociación y disociación se determinaron posteriormente mediante el ajuste a un modelo de unión Langmuir 1:1 o a un modelo de análisis de estado estacionario, según el caso, utilizando el software de evaluación Biacore Insight, a partir del cual se obtuvo un valor K_D .

Evaluación del bloqueo mediante ensayos en líneas celulares

[00478] Se utilizaron múltiples ensayos para evaluar el bloqueo del complejo de señalización completo de IL–13/IL13R α 1/IL–4R α y la prevención de la señalización descendente. Brevemente, se cultivaron y cosecharon HEK293 previamente transducidas para expresar de forma estable tanto hIL–13R α como hIL–4R α . Se sembraron 200.000 células en 100 uL por pocillo. Se lavaron las células y se desechó el sobrenadante. Se añadió una mezcla de 100 uL de hIL–13 biotinilado y anticuerpo purificado (1:1 en volumen) que se había hecho previamente

y se había incubado durante 1 hora para resuspender las células, lo que dio como resultado una concentración final de 0,05 ug/mL de hIL-13 y 0–100 nM de anticuerpo purificado. Las células se tiñeron en esta mezcla a 4 °C durante 1 hora. A continuación, se lavaron las células y se tiñeron con 100 uL de estreptavidina conjugada con Alexa Fluor 488 a una dilución de 1:1000 para detectar la unión de hIL-13 biotinilado en la superficie celular. Las células se incubaron a 4 °C durante 1 hora, protegidas de la luz. A continuación se lavaron las células y se registró la intensidad media de fluorescencia (IMF) de las células en cada pocillo mediante FACS utilizando un BD FACSCanto II. Los datos posteriores se analizaron con GraphPad Prism. Los valores IC₅₀ se determinaron como la concentración de anticuerpo necesaria para inhibir el 50% de la MFI máxima de la superficie de hIL-13 biotinilado detectada con la incubación de 0,05 ug/mL de hIL-13 solo.

[00479] Los ensayos basados en líneas celulares incluyeron: inhibición de la fosforilación de STAT6 en células HT-29, inhibición de la liberación de TARC en células A549 e inhibición de la proliferación de células TF-1. Los ensayos basados en linfocitos humanos primarios incluyeron: inhibición de la fosforilación de STAT6 e inhibición de la expresión de CD23. Los ensayos basados en linfocitos humanos primarios incluyeron: inhibición de la fosforilación de STAT6 e inhibición de la expresión de CD23.

Inhibición de la fosforilación de STAT6 en células HT-29

[00480] La inhibición de la fosforilación de STAT6 en células HT-29 se utilizó para evaluar la actividad funcional de los anticuerpos para bloquear la actividad biológica inducida por IL-13. Brevemente, las células HT-29 se inactivaron en RPMI 1640 + 0,1% FBS durante la noche. Se recogieron las células y se sembraron a 50.000 células por pocillo en 100 µl. Al mismo tiempo, se añadió al mismo pocillo una mezcla de 100 µl de hIL-13 y anticuerpo purificado (1:1 en volumen), lo que dio como resultado una concentración final de 10 ng/mL de hIL-13 y 0–50 nM de anticuerpo purificado. Las células se incubaron a 37 °C durante 1 hora y posteriormente se fijaron, permeabilizaron y tiñeron con un anticuerpo anti-pSTAT6 conjugado con PE. La IMF de las células en cada pocillo se registró mediante FACS utilizando un BD FACSCanto II y los datos posteriores se analizaron utilizando GraphPad Prism. Los valores IC₅₀ se determinaron como la concentración de anticuerpo necesaria para inhibir el 50% de la MFI máxima de pSTAT6 detectada con la incubación de 10 ng/mL de hIL-13 solo. Los resultados se resumen a continuación.

Inhibición de la liberación de TARC en células A549

[00481] Se utilizó la inhibición de la secreción de TARC por células A549 para evaluar la actividad funcional de los anticuerpos para bloquear la actividad biológica inducida por IL-13. Brevemente, las células A549 se sembraron a 20.000 células en 100 µl de DMEM + 10% FBS y se cultivaron durante la noche a 37 °C. Al día siguiente, se desechó el medio de cultivo celular y las células se lavaron suavemente con medio fresco. Se añadió a los pocillos una mezcla de 150 µl de hIL-13, anticuerpo purificado y hTNFα (1:1:1 en volumen), lo que dio como resultado una concentración final de 20 ng/mL de hIL-13, 0–100 nM de anticuerpo purificado y 200 ng/mL. Las células se incubaron en esta mezcla a 37 °C durante 20–24 horas. Tras la incubación, se recogió el sobrenadante del cultivo y se analizó la cantidad de TARC presente utilizando un kit comercial TARC ELISA (R&D Systems), analizado según las instrucciones del fabricante. Las concentraciones determinadas de TARC en cada pocillo se analizaron utilizando GraphPad Prism. Los valores IC₅₀ se determinaron como la concentración de anticuerpo necesaria para inhibir el 50% de la concentración máxima de TARC detectada con la incubación de sólo 20

ng/mL de hIL-13 y 200 ng/mL de hTNF α . Los resultados se resumen a continuación.

Inhibición de la proliferación de células TF-1

[00482] La proliferación o inhibición de la misma de células TF-1 se utilizó para evaluar la actividad funcional de los anticuerpos para bloquear la actividad biológica inducida por IL-13.

5 Brevemente, se cosecharon células TF-1 y se dejaron en ayunas en RPMI1640 +10% FBS sin citoquina adicional durante 4 horas. Durante este tiempo, se preparó una mezcla de hIL-13 y anticuerpo purificado (1:1 en volumen) y se añadieron 50 μ l por pocillo. Tras la inanición, se cosecharon de nuevo células TF-1 y se sembraron 15.000 células en 50 μ l por pocillo, lo que dio lugar a una concentración final de 4 ng/mL de hIL-13 y 0-5 nM de anticuerpo purificado.

10 Posteriormente, las células se incubaron a 37 °C durante 72 horas y la proliferación celular se cuantificó mediante CellTiter-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante. La luminiscencia se registró con el lector de placas multimodo SpectraMax M5 y los datos se analizaron con GraphPad Prism. Los valores IC50 se determinaron como la concentración de anticuerpo necesaria para dar lugar al 50% de la luminiscencia máxima detectada cuando las

15 células TF-1 se incuban y cultivan con 4 ng/mL de hIL-13 solo. Los resultados se resumen a continuación.

Inhibición de la fosforilación de STAT6 y de la expresión de CD23 en linfocitos humanos primarios

[00483] Para confirmar la actividad antagonista de los anticuerpos del presente documento en células primarias, se utilizaron células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) obtenidas de donantes sanos para evaluar la capacidad de los anticuerpos del presente documento para inhibir la fosforilación de STAT6 inducida por IL-13 y la regulación hacia arriba de la expresión de CD23.

[00484] Se descongelaron y revivieron PBMC humanas congeladas procedentes de donantes previamente identificados como sensibles a IL-13. Para determinar la potencia in vitro de los anticuerpos del presente documento en la inhibición de la fosforilación de STAT6, se estimularon PBMC totales con 10 ng/mL de IL-13 y anticuerpo purificado (1:1 en volumen). Estas células se dejaron incubar durante 15 minutos a 37 °C. Posteriormente, se analizó la fosforilación de STAT6 mediante citometría de flujo utilizando un anticuerpo comercial antifosfoSTAT6, y se evaluó la

25 tinción dentro de la población inmunitaria específica delimitada por los marcadores específicos de linaje CD14 y CD19. En un conjunto separado de PBMC, se dejaron incubar las células durante 24 horas a 37°C. Posteriormente, se analizó la expresión de CD23 mediante citometría de flujo. Posteriormente, se analizó la expresión de CD23 mediante citometría de flujo utilizando un anticuerpo anti-CD23 y se evaluó la intensidad de la tinción dentro de la población inmunitaria

30 específica delimitada por los marcadores específicos de linaje CD14 y CD19.

[00485] Los datos de intensidad de fluorescencia mediana (IFM) de la tinción de pSTAT6 o CD23 se analizaron utilizando GraphPad Prism. Los valores IC50 se determinaron como la concentración de anticuerpo necesaria para dar lugar al 50% de la MFI máxima detectada para cada marcador cuando se incuban y cultivan PBMC humanas primarias con 10 ng/mL de hIL-13

40 solo.

Prueba de estabilidad térmica de proteínas mediante fluorimetría diferencial de barrido (DSF)

[00486] SYPRO® Orange (Thermo Fisher #S6651) se suministró a una concentración de 5000X en 100% DMSO y se diluyó a 40X en el tampón de formulación apropiado. Los anticuerpos

45 se mezclaron con el colorante, y nueve microlitros de esta mezcla se cargaron en un UNI

(Unchained Labs, Cat No. 201–1010) y se ejecutaron con la aplicación “T_m using SYPRO” en UNCLE (Unchained Labs). Las muestras se sometieron a una rampa térmica de 25–95°C, con una tasa de rampa de 0,5°C/minuto y excitación a 473 nm. Se recogieron espectros completos de 250–720 nm y se utilizó el software UNCLE para medir el área bajo la curva entre 510–680 nm para calcular los puntos de inflexión (T_m) de las curvas de transición.

Análisis HIC–HPLC de constructos de anticuerpos

[00487] La HIC–HPLC analítica se realizó utilizando el instrumento Thermo UltiMate™ 3000. Se cargó una muestra de 20 µl a 1mg/mL en una columna HPLC Thermo Scientific™ MABPac™ HIC–Butyl (5 µm, 4,6 mm×100 mm; Cat No.088558). La fase móvil A fue 1,5 M de sulfato de amonio+50 mM de tampón PB+5%(v/v) de alcohol isopropílico, pH 6,95 y la fase móvil B fue 50 mM de tampón PB+20%(v/v) de alcohol isopropílico, pH 6,95. El gradiente fue de 0% a 100% de fase móvil B durante 20 min, y la velocidad de flujo fue de 0,5 mL/min.

Inhibición de la secreción de CCL26 y CCL2 y de la expresión de NTRK1

[00488] La inhibición de la secreción de CCL26 y CCL2 y la expresión de NTRK1 por células HaCaT se utilizó para evaluar la actividad funcional de los anticuerpos para bloquear la actividad biológica inducida por IL–13. Se sembraron 20.000 células HaCaT en 100 uL de DMEM + 10% de FBS y se cultivaron durante la noche a 37 °C. Al día siguiente, se añadió a los pocillos una mezcla de 150 uL de hIL–13 y anticuerpo purificado, lo que dio lugar a una concentración final de 50 ng/mL de IL–13 con 0–206,5 nM de anticuerpo purificado. A continuación, las células se incubaron a 37 °C durante 48 horas. Tras la incubación, se recogió el sobrenadante del cultivo y se midieron los niveles de CCL26 y CCL2 secretados utilizando un kit comercial de inmunoensayo basado en Luminex (R&D Systems) y se analizaron según las instrucciones del fabricante. Las concentraciones determinadas de CCL26 y CCL2 en cada pocillo se analizaron utilizando GraphPad Prism. Los valores IC₅₀ se determinaron como la concentración de anticuerpo necesaria para inhibir el 50% de la concentración máxima detectada con la incubación de 50 ng/mL de IL–13 sola.

[00489] Las células restantes en las placas de ensayo se lisaron y se extrajo ARNm para el análisis de la expresión génica de NTRK1 utilizando un kit Quantigene comercial (ThermoFisher). Los niveles de ARNm de NTRK1 se determinaron según el protocolo del fabricante y se analizaron en GraphPad Prism. La expresión génica de NTRK1 se cuantificó como un cociente de los niveles de ARNm de NTRK1 en relación con el gen de mantenimiento, PPIB, y los valores de IC₅₀ se calcularon como la concentración de anticuerpo necesaria para inhibir el 50% de la expresión génica máxima detectada utilizando 50 ng/mL de hIL–13 solo.

Ejemplo 1: Los anticuerpos anti–IL–13 de ingeniería presentan una afinidad y una potencia de bloqueo de la IL–13 mejoradas.

Resultados

Determinación de la afinidad del anticuerpo a la IL–13

[00490] Utilizando los métodos descritos con anterioridad, se evaluó la afinidad del constructo 133 (véase la secuencia del constructo en las Tablas 2–8) a IL–13 y la cinética de unión del mismo utilizando resonancia de plasmón superficial (SPR) en comparación con dupilumab, lebrikizumab y una variante de lebrikizumab con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (constructo 2 (Lebrikizumab – HC; Lebrikizumab – LC; hIgG1–LAGA YTE; LC kappa humana); véase la secuencia del constructo en las Tablas 2–8), y tralokinumab.

[00491] Medido por SPR, el constructo 133 tenía una afinidad de 77 pM comparado con 131

pM y 116 pM para lebrikizumab y tralokinumab, respectivamente.

[00492] La afinidad de variantes de lebrikizumab con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (Constructos 128–131), variantes de los Constructos 15 o 98 con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (Constructos 133–136 o 137–140, respectivamente), y variantes con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (Constructos 132 y 141–144) a IL–13 humana y de mono cynomolgus y la cinética de unión de las mismas también se evaluaron mediante SPR.

[00493] Se observó que todos los anticuerpos se unían a la IL–13 humana con una afinidad picomolar baja comparable a las variantes de lebrikizumab. Además, todos los anticuerpos ensayados tenían reactividad cruzada con la IL–13 de mono cynomolgus con afinidades subnanomolares (Tabla 12).

Tabla 12. Afinidad del anticuerpo con la IL–13

ID de constructo*	SPR Hu IL–13 K _D (pM)	SPR Cyno IL–13 K _D (pM)	ELISA Hu IL–13 K _D (pM)
Lebrikizumab	131	309	N.T.
Tralokinumab	116	1480	N.T.
Constructo 128	91,5	298	67
Constructo 129	239	882	36
Constructo 130	112	227	27
Constructo 131	75,6	123	19
Constructo 132	135	331	N.T.
Constructo 133	77,7	208	19
Constructo 134	105	330	50
Constructo 135	130	588	N.T.
Constructo 136	69,8	161	18
Constructo 137	42,1	246	26
Constructo 138	108	348	N.T.
Constructo 139	114	705	N.T.
Constructo 140	47,5	252	20
Constructo 141	107	329	25
Constructo 142	108	326	54
Constructo 143	119	685	N.T.
Constructo 144	26,3	228	14

*Ver secuencias de constructos en las Tablas 2–8.

N.T. – No probado

Afinidad del anticuerpo con los receptores Fc y C1q

[00494] Todas las variantes del anticuerpo hIgG1–LALA YTE comparadas con lebrikizumab mostraron una ablación casi o completa de la unión a todos los receptores Fc gamma, una unión significativamente disminuida a C1q y una unión significativamente aumentada a FcRn a pH 5,8 (Tabla 13).

Tabla 13. Afinidad del anticuerpo a los receptores Fc y C1q

ID de constructo*	CD32a (167H)	CD32a (167R)	CD32b K _D (mM)	CD16a (176V)	CD16a (176F)	CD64 K _D (nM)	C1q (señal relativa)	FcRn, a pH 7,4	FcRn, a pH 5,8
-------------------	--------------	--------------	---------------------------	--------------	--------------	--------------------------	----------------------	----------------	----------------

	K _D (mM)	K _D (mM)		K _D (mM)	K _D (mM)		Rituximab)	K _D (mM)	K _D (mM)
Lebrikizumab	5,27	2,38	2,93	n.d.	nn.d.	1,12	39,6%	n n.d.	1,06
Construto 133	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n n.d.	n n.d.	15,9%	n n.d.	0,15
Construto 134	n.d.	8,14	8,62	n.d.	nn.d.	2,80	25,3%	n n.d.	0,16
Construto 135	4,54	2,40	2,17	n.d.	n n.d.	0,86	30,8%	n n.d.	0,10
Construto 136	n.d.	n.d.	n.d.	4,67	n n.d.	n n.d.	25,4%	n n.d.	0,09

*Ver secuencias de constructos en las Tablas 2–8.

n.d. – no detectable

Bloqueo

A. Inhibición de la unión de IL–13 a células que sobreexpresan hIL–13Rα/hIL–4Rα

5 **[00495]** La unión de IL–13 a células que sobreexpresan hIL–13Rα/hIL–4Rα se utilizó para evaluar el bloqueo funcional de anticuerpos contra esta interacción de unión. Los resultados del bloqueo funcional de los anticuerpos descritos en el presente documento en el bloqueo de la unión de IL–13 a células que sobreexpresan hIL–13Rα/hIL–4Rα se proporcionan en la Tabla 14 y la Figura 2. En los ensayos basados en línea celular, el construto 133 mostró una IC₅₀ de 0,89 nM e inhibió la unión de IL–13 en una línea celular de sobreexpresión de IL–13Rα1/IL–4Rα, en comparación con una IC₅₀ de 1,11 nM para lebrikizumab.

10

Tabla 14. Bloqueo de la unión de IL–13 a células que sobreexpresan hIL–13Rα/hIL–4Rα

ID de construto*	Bloqueo de unión a IL–13 IC ₅₀ (nM)
Lebrikizumab	1,11
Construto 128	0,95
Construto 129	0,71
Construto 130	1,05
Construto 131	0,79
Construto 132	0,99
Construto 133	0,89
Construto 134	1,08
Construto 135	1,03
Construto 136	1,02
Construto 137	0,89
Construto 138	1,01
Construto 139	1,09
Construto 141	0,81
Construto 142	0,77
Construto 143	0,74
Construto 144	0,94

*Ver secuencias de constructos en las Tablas 2–8.

B. Inhibición de la fosforilación de STAT6 inducida por IL–13 en células HT–29

15 **[00496]** La inhibición de la fosforilación de STAT6 en células HT–29 se utilizó para evaluar la actividad funcional de los anticuerpos para bloquear la actividad biológica inducida por IL–13. Se observó un IC₅₀ de 0,28 nM del construto 133 para inhibir la fosforilación de STAT6 en células

HT–29, en comparación con 0,16 nM para dupilumab, 0,23 nM para lebrikizumab y 0,41 nM para tralokinumab, respectivamente.

[00497] También se probaron en el mismo ensayo variantes de lebrikizumab con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (Constructos 128–131), variantes de los Constructos 15 o 98 con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (Constructos 133–136 o 137–140, respectivamente), y variantes con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (Constructos 132 y 141–144) (Tabla 15 y Figura 3).

Tabla 15. Inhibición de la fosforilación de STAT6 inducida por IL–13 en células HT–29

ID de constructo*	Inhibición de pSTAT6 IC ₅₀ (nM)
Lebrikizumab	0,23
Tralokinumab	0,41
Dupilumab	0,16
Constructo 128	0,28
Constructo 129	0,33
Constructo 130	0,28
Constructo 131	0,22
Constructo 132	0,37
Constructo 133	0,28
Constructo 134	0,20
Constructo 135	0,23
Constructo 136	0,30
Constructo 137	0,33
Constructo 138	0,19
Constructo 139	0,28
Constructo 140	0,33
Constuct 141	0,25
Constructo 142	0,29
Constructo 143	0,36
Constructo 144	0,30

*Ver secuencias de constructos en las Tablas 2–8.

C. Inhibición de la secreción de IL–13 TARC por variantes de anticuerpos anti–IL13 de ingeniería

[00498] Las células A549 humanas expresan el receptor IL4Rα/IL13Rα1, que responde a la unión a IL–13 humana induciendo la fosforilación de pSTAT6, desencadenando así la expresión de genes corriente abajo implicados en la respuesta alérgica de tipo TH2. La quimioquina regulada por el timo y la activación (TARC), también conocida como CCL17, es uno de estos productos génicos, secretado por múltiples tipos celulares y que desempeña un papel en la atracción de células inmunitarias efectoras, como los eosinófilos, implicadas en la inflamación. Las células A549 se pusieron en contacto con anticuerpos anti–IL–13 de ingeniería y se realizaron ensayos TARC (Figura 4). Los anticuerpos anti–IL–13 inhibieron la secreción de TARC medida por ELISA. Los perfiles IC₅₀ de secreción de TARC (Tabla 16) fueron similares a los de lebrikizumab, confirmando así que se mantenía la potencia de los anticuerpos anti–IL13 para la actividad secuestrante de IL–13 en ensayos basados en células.

Tabla 16. Secreción de TARC

ID de constructo*	Liberación de TARC IC50 (nM)
Lebrikizumab	0,9
Constructo 2	0,9
Constructo 15	0,9
Constructo 19	1,1
Constructo 19	1,0
Constructo 96	1,0
Constructo 98	0,9
Constructo 107	1,3
Constructo 108	1,0
Constructo 110	1,0
Constructo 114	1,1
Dupilumab control	0,8
Control (IgG1 LAGA YTE irrelevante)	Sin inhibición

*Ver secuencias de constructos en las Tablas 2–8.

[00499] En el mismo ensayo se probaron variantes de lebrikizumab con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (Constructos 128–131), variantes de los Constructos 15 o 98 con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (Constructos 133–136 o 137–140, respectivamente), y variantes con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (Constructos 132 y 141–144) (Tabla 17 y Figura 5). Se observó una IC₅₀ de 0,86 nM por el constructo 133 para inhibir la liberación de TARC en células A549, en comparación con 1,11 nM para dupilumab, 0,74 nM para lebrikizumab y 4,14 nM para tralokinumab, respectivamente.

Tabla 17. Inhibición de la liberación de TARC inducida por IL–13 en células A549

ID de constructo*	Inhibición de TARC IC ₅₀ (nM)
Lebrikizumab	0,74
Tralokinumab	4,14
Dupilumab	1,11
Constructo 128	1,01
Constructo 129	0,92
Constructo 130	1,00
Constructo 131	0,99
Constructo 132	0,87
Constructo 133	0,86
Constructo 134	0,99
Constructo 135	0,91
Constructo 136	0,89
Constructo 137	0,87
Constructo 138	0,97
Constructo 139	1,02
Constructo 140	0,94

Construto 141	0,73
Construto 142	0,92
Construto 143	0,92
Construto 144	0,91

*Ver secuencias de constructos en las Tablas 2–8.

D. Inhibición de la proliferación de células TF–1 inducida por IL–13

[00500] Se observó una IC₅₀ de 0,16 nM por el Construto 133 para inhibir la proliferación de células TF–1 inducida por IL–13, en comparación con 0,19 nM para dupilumab, 0,20 nM lebrizumab y 0,59 nM para tralokinumab, respectivamente.

[00501] También se probaron en el mismo ensayo variantes de lebrizumab con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (Constructos 128–131), variantes de los Constructos 15 o 98 con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (Constructos 133–136 o 137–140, respectivamente), y variantes con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (Constructos 132 y 141–144) (Tabla 18 y Figura 6).

Tabla 18. Inhibición de la proliferación de células TF–1 inducida por IL–13

ID de constructo*	Inhibición de proliferación de TF–1 IC ₅₀ (nM)
Lebrizumab	0,20
Tralokinumab	0,59
Dupilumab	0,19
Construto 128	0,20
Construto 129	0,21
Construto 130	0,15
Construto 131	0,13
Construto 132	0,13
Construto 133	0,15
Construto 134	0,18
Construto 135	0,21
Construto 136	0,15
Construto 137	0,16
Construto 138	0,23
Construto 139	0,20
Construto 140	0,14
Construto 141	0,19
Construto 142	0,20
Construto 143	0,17
Construto 144	0,17

*Ver secuencias de constructos en las Tablas 2–8

E. Inhibición de la fosforilación de STAT6 inducida por IL–13 y expresión de CD23 en linfocitos humanos primarios

[00502] En linfocitos humanos primarios, el constructo 133 bloqueó potentemente la actividad de IL–13 de manera dependiente de la dosis, como lo demuestra una IC₅₀ de 0,44 nM inhibiendo la fosforilación de STAT6 en comparación con 0,38 nM para lebrizumab y una IC₅₀ de 0,85 nM inhibiendo la expresión de CD23 en comparación con 0,81 nM para lebrizumab. Los resultados

demonstraron la fuerte actividad antagonista que poseía el Constructo 133 contra la señalización mediada por IL–13 en células humanas primarias.

[00503] Una variante de la Constructo 98 con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (Constructo 137), y una variante con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (Constructo 141) también se probaron en el mismo ensayo (Tabla 19, Figura 7 y Figura 8).

Tabla 19. Inhibición de la fosforilación de STAT6 y CD23 inducida por IL–13 en PBMC humanas

ID de constructo*	Inhibición de pSTAT6 IC ₅₀ (nM)	Inhibición de la expresión de CD23 IC ₅₀ (nM)
Lebrikizumab	0,38	0,81
Constructo 133	0,44	0,85
Constructo 137	0,44	1,01
Constructo 141	0,41	0,86

Ejemplo 2: La expresión de los anticuerpos de ingeniería anti–IL–13 es mejor que la del lebrikizumab.

[00504] La expresión transitoria de anticuerpos se llevó a cabo mediante la cotransfección de constructos HC y LC emparejados en células CHO utilizando el método PEI como se ha descrito con anterioridad. A continuación, se determinó la expresión relativa de los constructos de anticuerpos diseñados a partir de los lisados de células CHO en comparación con lebrikizumab (Tabla 20) en un experimento de cribado de expresión a pequeña escala.

Tabla 20. Expresión de anticuerpos de ingeniería anti–IL–13

Constructo*	Mejora en veces en la expresión de CHO transitorio respecto de lebrikizumab
Lebrikizumab	1,0
Constructo 2	1,4
Constructo 3	8,0
Constructo 4	6,4
Constructo 5	4,3
Constructo 6	5,4
Constructo 7	7,2
Constructo 8	3,7
Constructo 9	4,3
Constructo 10	2,1
Constructo 11	2,6
Constructo 12	3,5
Constructo 13	5,2
Constructo 14	3,1
Constructo 15	5,9
Constructo 16	9,1
Constructo 17	8,4
Constructo 18	6,4
Constructo 19	6,8

Constructo 20	4,7
Constructo 21	3,9
Constructo 22	4,5
Constructo 23	2,9
Constructo 24	0,2
Constructo 25	13,2
Constructo 26	9,4
Constructo 90	9,9
Constructo 91	9,7
Constructo 92	11,5
Constructo 93	8,9
Constructo 94	5,6
Constructo 95	3,3
Constructo 96	6,8
Constructo 97	5,2
Constructo 98	6,8
Constructo 99	3,5
Constructo 100	8,1
Constructo 101	12,2
Constructo 102	4,1
Constructo 103	6,2
Constructo 104	6,4
Constructo 105	3,5
Constructo 106	3,9
Constructo 107	8,5
Constructo 108	6,2
Constructo 109	6,0
Constructo 110	9,7
Constructo 111	12,4
Constructo 112	12,9
Constructo 113	0,2
Constructo 114	4,4
Constructo 115	9,1
Constructo 116	7,8
Constructo 117	5,8
Constructo 118	11,8
Constructo 119	9,1
Constructo 120	7,2
Constructo 121	5,8
Constructo 122	7,8
Constructo 123	8,9
Constructo 124	9,5
Constructo 125	5,8

Construido 126	6,2
Construido 127	0,9

*Ver secuencias de constructos en las Tablas 2–8.

Ejemplo 3: Termoestabilidad de anticuerpos anti–IL–13 de ingeniería

[00505] Se utilizó fluorometría de barrido diferencial (DSF) para medir las temperaturas de fusión (Tm2) del lebrikizumab y los anticuerpos IL–13 descritos en la Tabla 21. Mientras que la mayoría de las variantes mostraron un perfil Tm2 no inferior al lebrikizumab, hubo un puñado de variantes que mostraron una temperatura de fusión significativamente más alta, como el construido 5 y el construido 15 (Tabla 21). Además, casi todas las variantes mostraron una mayor temperatura de agregación, Tagg, en comparación con lebrikizumab. Tagg es una medida de la propensión del mAb a formar agregados de mayor peso molecular, y los valores más altos son más deseables. Por lo tanto, la mayoría de las variantes de ingeniería tenían una temperatura de agregación más deseable.

Tabla 21. Termoestabilidad de los anticuerpos de ingeniería anti–IL–13

ID de construido*	Tm2 (°C)	Tagg 473 (°C)
Lebrikizumab	71,8	68,5
Construido 2	72,2	71,2
Construido 3	73,3	72,1
Construido 4	73,4	72,1
Construido 5	75,9	76,1
Construido 6	72,4	72,8
Construido 7	72,3	72,8
Construido 8	72,1	72,6
Construido 9	69,1	72,3
Construido 15	77,4	77,1
Construido 16	72,4	73,0
Construido 17	72,5	72,9
Construido 18	73,1	73,1
Construido 19	71,8	72,8
Construido 20	71,1	72,0
Construido 95	72,8	76,2
Construido 96	70,8	71,2
Construido 98	70,8	72,0
Construido 104	68,6	74,1
Construido 106	71,1	75,2
Construido 107	71,2	74,1
Construido 108	72,5	73,8
Construido 110	71,4	74,0
Construido 114	70,9	73,8

*Ver secuencias de constructos en las Tablas 2–8,

Ejemplo 4: Los anticuerpos anti–IL–13 de ingeniería presentan una hidrofobicidad reducida

[00506] Se realizó cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC) para medir la propensión de

los anticuerpos anti-IL-13 diseñados a interactuar con superficies hidrofóbicas (Tabla 22), Los tiempos de retención más cortos indican un menor grado de hidrofobicidad. Todos los nuevos anticuerpos IL-13 probados mostraron tiempos de retención (TR) más cortos en comparación con lebrikizumab. Así pues, todos los anticuerpos anti-13 de ingeniería probados mostraron una hidrofobicidad reducida en comparación con lebrikizumab.

Tabla 22. Hidrofobicidad de los anticuerpos anti-IL-13 diseñados

ID de constructo*	HIC RT (min)
Lebrikizumab	15,2
Constructo 2	15,3
Constructo 15	13,9
Constructo 19	14,1
Constructo 95	13,3
Constructo 96	14
Constructo 98	13,7
Constructo 104	14,1
Constructo 106	13,3
Constructo 107	13,3
Constructo 108	14,1
Constructo 110	14,4
Constructo 114	13,4

*Ver secuencias de constructos en las Tablas 2-8.

Ejemplo 6: Una variante de anticuerpo anti-IL13 diseñado y lebrikizumab tienen el mismo epítopo en IL-13

[00507] El agrupamiento de epítopos describe una técnica que caracteriza si dos anticuerpos específicos de la misma diana (en este caso, IL-13) pueden unirse a la diana al mismo tiempo. Los pares de mAb se agrupan si bloquean mutuamente su capacidad de unirse al antígeno diana. Los pares de mAb que se agrupan normalmente se unen a los mismos epítopos o a epítopos superpuestos del antígeno.

[00508] Para caracterizar la unión del constructo 133, que comprende SEQ ID NO: 3, 39, 439 y 469, frente a lebrikizumab, se inmovilizó lebrikizumab en una superficie de chip sensor capaz de medir interacciones mAb-antígeno. Primero se inyectó IL-13 en el canal de flujo, donde la unión de IL-13 a lebrikizumab generó una respuesta. A continuación, se inyectó el constructo 133 en el canal de flujo y se registró la respuesta de interacción. En estos estudios, no se observó ninguna respuesta tras la inyección del constructo 133 (véanse los resultados en la Tabla 23). Esto indicó que Constructo 133 y lebrikizumab se unieron y proporcionó pruebas para apoyar que los dos mAbs probablemente se unen a un epítopo similar o el mismo en IL-13.

Tabla 23. Unión de anticuerpos

Anticuerpo competidor o ID de constructo*	Lebrikizumab inmovilizado
Lebrikizumab	+
Tralokinumab	-
Cendakimab	-
Constructo 133	+

+ indica anticuerpos compatibles con lebrikizumab.

– indica anticuerpos que no se combinan con lebrikizumab.

*Véase la secuencia de constructo 133 en las Tablas 2–8.

[00509] En un estudio similar, se encontró que tralokunumab–ldrm (Adbry™) tenía una respuesta de binning, lo que sugiere que tiene un epítipo diferente en IL–13 que lebrikizumab.

5 **[00510]** Para caracterizar aún más los epítopos del constructo 133 y lebrikizumab, se realizaron espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno–deuterio (HDX–MS) y espectrometría de masas de reticulación (XL–MS), como se conoce en la técnica. Brevemente, la HDX–MS se realizó utilizando IL–13 sola a una concentración de 20 uM o una solución mixta de IL–13 y anticuerpo purificado, con una concentración final de 20 uM y 40 uM, respectivamente.

10 Se realizaron tiempos de incubación de 15s, 60s, 180s, 600s, 1800s y 7200s antes de apagar la reacción de intercambio y someter la mezcla de proteínas a proteólisis seguida de LC–MS utilizando un Waters Q–ToF Xevo G2–XS. Se determinó la incorporación de deuterio tanto para la IL–13 como para la mezcla, y se consideró probable que las regiones peptídicas en donde se inhibía la incorporación de deuterio estuvieran implicadas en la unión al anticuerpo purificado.

15 Brevemente, la XL–MS se realizó utilizando una solución mezclada de IL–13 y anticuerpo purificado, con una concentración final de 14,7 uM y 0,7 uM, respectivamente. Se mezclaron 20 uL de esta mezcla con 2 uL de DSS (2 mg/mL stock en DMF) y se dejó incubar la solución final durante 180 minutos a temperatura ambiente. Tras esta incubación, las muestras se sometieron a proteólisis utilizando tripsina, quimotripsina, ASP–N, elastasa y termolisina y se analizaron

20 mediante LC–MS utilizando un Q–Exactive MS. Los péptidos se compararon con péptidos identificados en un experimento previo de mapeo peptídico de IL–13 sola. Se consideró probable que las regiones peptídicas de la IL–13 que mostraban enlaces cruzados con los péptidos correspondientes de la región variable del anticuerpo estuvieran implicadas en la unión al anticuerpo purificado. Ambos métodos proporcionaron datos complementarios que indicaban

25 regiones de aminoácidos específicas en donde era probable que se unieran el constructo 133 y el lebrikizumab. Esto proporcionó más pruebas para apoyar que los dos mAbs probablemente se unen a un epítipo altamente superpuesto en IL–13 (Figura 1).

[00511] Estos estudios proporcionan pruebas de que el constructo 133 se une a la misma región de IL–13 que el lebrikizumab y, por lo tanto, es más probable que tengan el mismo efecto

30 biológico que si el constructo 133 reconociera una región diferente.

Ejemplo 7: Una variante modificada del anticuerpo anti–IL–13 demostró una vida media significativamente prolongada en los PSN y un análisis farmacocinético de los anticuerpos anti–IL–13.

Vida media prolongada de una variante de anticuerpo anti–IL–13 en NHPs

35 **[00512]** Para demostrar el potencial de las variantes de anticuerpos anti–IL13 de ingeniería para mejorar la dosificación sobre los mAbs estándar de atención actuales y previstos en la enfermedad de Alzheimer (EA), entre otras enfermedades, se estudió el constructo 133, que comprende los SEQ ID NO: 3, 39, 439 y 469, en primates no humanos (NHPs) hembras después de una dosis única en bolo de 3 mg/kg, administrada IV o SQ. Se recogieron muestras de sangre

40 en serie, empezando con una muestra antes de la dosis y posteriormente a las 0,167, 1, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 336, 504, 674, 840, 1334, 1680 y 2160 horas después de la dosis. Se calcularon los parámetros PK de concentración sérica máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$), tiempo hasta la concentración sérica máxima observada ($T_{m\acute{a}x}$), área bajo la curva de concentración sérica frente al tiempo desde el tiempo 0 extrapolado al infinito (AUC_{0-inf}), aclaramiento (CL), volumen de distribución en

45 estado estacionario (V_{ss}), vida media ($T_{1/2}$) y biodisponibilidad subcutánea absoluta (F). Se

analizaron los datos para mostrar la concentración sérica media con la desviación estándar a lo largo del tiempo y se realizó un ajuste de regresión.

[00513] En estudios cara a cara de Constructo 133 frente a lebrikizumab en NHP, tanto las formulaciones IV como SQ de Constructo 133 mostraron una vida media significativamente más larga que lebrikizumab. En estos estudios, la vida media media del constructo 133 fue de 27,6 días, en comparación con los 18 días del lebrikizumab, como se muestra en la figura 9. Además, el constructo 133 mostró una vida media más larga que el lebrikizumab. Además, el Constructo 133 mostró una tasa de eliminación media de $1,45 \text{ (mL día}^{-1} \text{ kg}^{-1}\text{)}$ en los PSN. Se observó que el volumen de distribución en estado estacionario fue de $55,65 \text{ (mL kg}^{-1}\text{)}$. El constructo 133 se absorbió bien, determinándose una biodisponibilidad subcutánea del 81,22%. Lebrikizumab mostró una tasa media de aclaramiento de $2,93 \text{ (mL día}^{-1} \text{ kg}^{-1}\text{)}$ en los PSN. El volumen de distribución en estado estacionario fue de $52,10 \text{ (mL kg}^{-1}\text{)}$. Lebrikizumab se absorbió bien, con una biodisponibilidad subcutánea del 75,70%. Sin estar limitado por la teoría, debido a que el Constructo 133 se diseñó para tener una sustitución de aminoácidos YTE en la región Fc, la vida media de la IgG puede haberse prolongado al aumentar la unión al receptor Fc neonatal (FcRn) en condiciones de pH ácido. La IgG unida al FcRn se recicla a través de la recuperación lisosomal, lo que hace que la IgG vuelva a la circulación. La vida media prolongada del Constructo 133 puede permitir una dosificación menos frecuente en comparación con los tratamientos disponibles en la actualidad, lo que podría reducir la carga de las inyecciones y aumentar el cumplimiento terapéutico de los pacientes que padecen dermatitis atópica y otras enfermedades causadas por la IL-13.

[00514] En una comparación no directa con datos de NHP de terceros, el constructo 133 demostró el $\text{AUC}_{0-\infty}$ normalizado más alto ($\text{C}_{\text{norm}} \cdot \text{día}$) o área bajo la curva (AUC) desde la dosificación hasta el infinito, entre anticuerpos con la sustitución YTE, como se muestra en la Figura 10. Así, el perfil PK del constructo 133 parece proporcionar las mayores concentraciones sostenidas o niveles de fármaco en el torrente sanguíneo en relación con otros anticuerpos con la sustitución YTE. Así pues, el perfil PK del constructo 133 parece proporcionar las mayores concentraciones sostenidas o niveles de fármaco en el torrente sanguíneo, en relación con otros anticuerpos con la sustitución YTE.

[00515] La prolongación de la vida media de los mAbs con sustituciones de aminoácidos YTE depende del tipo de diana (por ejemplo, receptor frente a soluble). Por lo tanto, se estudió la traducción de los datos de vida media de NHP a datos de vida media humana para mAbs con dianas solubles, y se descubrió que la vida media humana es aproximadamente de tres a cuatro veces más larga que la vida media de NHP (media: 3,5x, mediana 3,1x; datos no mostrados).

[00516] Se espera, basándose en estos datos de vida media en PSN, que los anticuerpos aquí divulgados (por ejemplo, el constructo 133) tengan una vida media en humanos de aproximadamente 80 a 110 días basándose en mAbs comparables con sustitución de aminoácidos YTE.

[00517] Además, basándose en el modelado PK, con una vida media humana de 33 días (que, según el conocimiento del Solicitante, sería inferior a la vida media más baja para un mAb con las sustituciones de aminoácidos YTE y una diana soluble comunicada hasta la fecha), se cree que los anticuerpos aquí divulgados pueden dosificarse eficazmente con un programa de dosificación de mantenimiento cada dos meses. Con una vida media de 50 días, se cree que los anticuerpos aquí divulgados pueden dosificarse eficazmente con un programa de dosificación de mantenimiento cada tres meses.

[00518] Para comprender el programa de dosificación de mantenimiento que los anticuerpos aquí divulgados pueden ser capaces de lograr, se utilizaron parámetros PK conocidos para lebrizumab. Estos parámetros PK proporcionaron una comprensión de cómo el lebrizumab se distribuía por el cuerpo y se eliminaba. Basándose en estos parámetros conocidos, se construyó un modelo PK de dos compartimentos con absorción de primer orden, que es estándar para mAbs, para predecir la concentración o los niveles de fármaco, a lo largo del tiempo, tanto de lebrizumab como de los anticuerpos aquí divulgados. Los parámetros clave incluyeron 0,156 L/día para el aclaramiento (CL), 4,10 L para el volumen central (Vc), 0,239 día⁻¹ para la tasa de absorción (ka) y 85,6% para la biodisponibilidad.

[00519] Se cree que la eficacia en afecciones inflamatorias, como la EA, está impulsada por el C_{trough} o la concentración mínima del mAb. Por lo tanto, basándose en el modelo descrito con anterioridad, el C_{trough} objetivo de los anticuerpos aquí divulgados se fijó para ser igual al C_{trough} de lebrizumab en mantenimiento con dosificación cada un mes, que fue de 31,3 mg/L. Dada la superposición de epítomos de lebrizumab y ciertos anticuerpos aquí descritos, y la similitud en la potencia a través de múltiples ensayos in vitro, se pueden predecir las exposiciones necesarias para la potencial actividad clínica de los anticuerpos aquí descritos. Al modelar la K_{eliminación}, la constante de velocidad de eliminación o la fracción de fármaco eliminada en un tiempo dado, y la vida media para mantener las concentraciones de los anticuerpos divulgados por encima de 31,3 mg/L, se requeriría al menos una vida media de 33 días para dosificar los anticuerpos divulgados cada dos meses en mantenimiento y se requeriría al menos una vida media de 50 días para dosificar los anticuerpos divulgados cada tres meses en mantenimiento suponiendo una dosis de 300 mg.

[00520] Así, con una vida media humana de 33 días, se cree que los anticuerpos aquí divulgados pueden dosificarse eficazmente con un programa de dosificación de mantenimiento cada dos meses. Con una vida media de 50 días, se cree que los anticuerpos aquí divulgados pueden dosificarse eficazmente con un programa de dosificación de mantenimiento cada tres meses.

Análisis farmacocinético de anticuerpos anti-IL-13

[00521] En experimentos adicionales, se realizaron múltiples estudios farmacocinéticos (PK) in vivo en donde también se probaron lebrizumab, variantes adicionales del constructo 15 o del constructo 98 con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (constructos 133–137 o 137 y 140, respectivamente), y/o variantes adicionales con una o más sustituciones de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada (constructos 141 y 144).

[00522] Los estudios se realizaron con monos cynomolgus (*Macaca fascicularis*), en donde las cohortes emparejadas o subcutáneas (SQ)/intravenosas (IV) eran todas hembras, de 1,5 kg a 2,0 kg de peso o todos machos, de 2,9 kg a 3,3 kg de peso. A los animales se les administraron los agentes de ensayo mediante bolo IV y/o inyección SQ el día 0 a una dosis de 3 mg/kg para cada anticuerpo y se tomaron muestras de suero con regularidad durante todo el estudio.

[00523] Los parámetros PK se determinaron a partir de muestras de suero de cynomolgus hasta el día 56 (1334 horas), con un subconjunto de cohortes hasta el día 90 (2160 horas), con curvas PK promedio que se muestran en la Figura 11 para la administración IV y en la Figura 12 para la administración SQ. El análisis PK demostró que los constructos 133, 134, 135, 136, 137, 140, 141 y 144 tenían cada uno una vida media mejorada y una reducción de las tasas de aclaramiento sérico en comparación con las de lebrizumab, como se indica en la Tabla 24. En

los casos en donde se pudo determinar la biodisponibilidad (F), se demostró que los constructos 133, 134 y 141 poseían una biodisponibilidad equivalente a la de lebrikizumab (Tabla 25).

Tabla 24. Vida media y tasas de eliminación en suero

ID de constructo# y grupo de administración	Animal	AUC _{inf} (ng·horas·mL ⁻¹)	Vida media (días)	CL* (mL·día ⁻¹ ·kg ⁻¹)	V _{ss} * (mL·kg ⁻¹)
Lebrikizumab – IV	1501	17447678,05	11,02	4,13	51,38
	1502	28812691,42	18,86	2,50	55,87
	1501	33491428,36	24,35	2,15	70,54
Lebrikizumab – SQ	2501	28290795,91	18,82	1,93	52,83
	2502	14531783,14	11,33	3,75	42,26
	2503	17545785,64	10,42	3,11	39,72
Constructo 133 – IV	6501	54367740,94	30,25	1,32	53,97
	6502	49429927,46	28,27	1,46	56,14
	6503	47738132,48	26,22	1,51	52,07
Constructo 133 – SQ	7501	50202816,21	30,85	1,16	53,73
	7502	31546038,62	22,44	1,85	60,32
	7503	41329262,82	27,65	1,41	57,68
Constructo 134 – IV	3501	52254317,47	21,38	1,38	47,07
	3502	33366131,55	17,24	2,16	54,75
	3503	77329739,21	41,87	0,93	46,90
Constructo 134 – SQ	4501	54533364,13	50,94	0,96	65,60
	4502	36701086,34	20,48	1,43	42,05
	4503	27442862,48	14,49	1,91	38,48
Constructo 135 – SQ	5501	50614453,99	29,68	1,42	57,79
	5502	75200216,97	40,07	0,96	55,48
	5503	61123113,94	27,93	1,18	48,56
Constructo 136 – SQ	8501	47846929,29	27,86	1,50	56,97
	8502	32127535,46	21,51	2,24	66,76
	8503	44101872,29	30,83	1,63	68,10
Constructo 137 – SQ	9501	46216823,54	16,57	1,56	52,59
	9502	32421239,31	25,86	2,22	68,74
	9503	44629524,73	34,27	1,61	70,01
Constructo 140 – SQ	10501	51739935,51	27,32	1,39	49,24
	10502	41305658,5	21,82	1,74	53,20
	10503	47527303,18	32,84	1,51	72,48
Constructo 141 – IV	4089	45698126,79	27,2	1,58	60,29
	2095	62600360,39	31,99	1,15	55,01
	3027	53748965,77	33,88	1,34	63,50
Constructo 141 – SQ	1131	56004213,41	45,72	0,97	66,44
	1083	38648918,97	31,47	1,41	64,56
	1127	27810354,27	21,22	1,96	63,03
Constructo 144 –	11501	28455075,58	21,78	2,53	85,42

SQ	11502	22141956,08	18,99	3,25	81,00
	11503	45675112,33	43,35	1,58	103,64

*Estos valores están ajustados a la biodisponibilidad en las cohortes Lebrikizumab, constructo 133, constructo 134 y constructo 141.

#Véanse las secuencias de los constructos en las Tablas 2–8.

Tabla 25. Biodisponibilidad del constructo

ID de constructo*	Biodisponibilidad (%)
Lebrikizumab	75,70%
Constructo 133	81,22%
Constructo 134	72,83%
Constructo 141	75,57%

*Ver secuencias de constructos en las Tablas 2–8.

Ejemplo 8. Inhibición de la secreción de CCL2 y CCL26 inducida por IL–13 y de la expresión de NTRK1 en células HaCaT.

[00524] La inhibición de la secreción de CCL26 (eotaxina–3) y CCL2 (MCP–1) (Figura 13 y Figura 14, respectivamente) y la expresión de NTRK1 (Figura 15) por células HaCaT se utilizó para evaluar la actividad funcional de los anticuerpos para bloquear la actividad biológica inducida por IL–13. Se sembraron 20 000 células en 100 uL de DMEM + 10% de FBS y se cultivaron durante toda la noche a 37 °C. Se sembraron 20.000 células HaCaT en 100 uL de DMEM + 10% de FBS y se cultivaron durante la noche a 37 °C. Al día siguiente, se añadió a los pocillos una mezcla de 150 uL de hIL–13 y anticuerpo purificado, lo que dio lugar a una concentración final de 50 ng/mL de IL–13 con 0–206,5 nM de anticuerpo purificado. A continuación, las células se incubaron a 37 °C durante 48 horas. Tras la incubación, se recogió el sobrenadante del cultivo y se midieron los niveles de CCL26 y CCL2 secretados utilizando un kit comercial de inmunoensayo basado en Luminex (R&D Systems) y se analizaron según las instrucciones del fabricante. Las concentraciones determinadas de CCL26 y CCL2 en cada pocillo se analizaron utilizando GraphPad Prism. Los valores IC₅₀ se determinaron como la concentración de anticuerpo necesaria para inhibir el 50% de la concentración máxima detectada con la incubación de 50 ng/mL de IL–13 sola.

[00525] Las células restantes en las placas de ensayo se lisaron y se extrajo ARNm para el análisis de la expresión génica de NTRK1 utilizando un kit Quantigene comercial (ThermoFisher). Los niveles de ARNm de NTRK1 se determinaron según el protocolo del fabricante y se analizaron en GraphPad Prism. La expresión génica de NTRK1 se cuantificó como un cociente de los niveles de ARNm de NTRK1 en relación con el gen de mantenimiento, PPIB, y los valores de IC₅₀ se calcularon como la concentración de anticuerpo necesaria para inhibir el 50% de la expresión génica máxima detectada utilizando 50 ng/mL de hIL–13 solo. Los resultados se resumen en la Tabla 26.

Tabla 26. Secreción de CCL26 y CCL2 y expresión de NTRK1

ID de constructo*	Secreción de CCL2 IC ₅₀ (nM)	Secreción de CCL26 IC ₅₀ (nM)	Expresión de NTRK1 IC ₅₀ (nM)
Lebrikizumab	0,076	0,055	0,056
Constructo 133	0,077	0,060	0,062
Constructo 136	0,074	0,052	0,053
Constructo 141	0,075	0,055	0,054

*Ver secuencias de constructos en las Tablas 2–8.

Ejemplo 9. Pureza de los monómeros tras la captura por afinidad de grupos estables

[0001] La pureza del monómero de la captura por afinidad en un paso es determinante para el rendimiento final y el coste unitario de un anticuerpo en producción cGMP. Para caracterizar esto, brevemente, se generaron grupos estables de CHO por separado para cada anticuerpo en un flujo de trabajo que condujo a la selección del banco celular maestro para la producción cGMP. El paso de captura por afinidad se realizó utilizando una columna Mabselect SuRe. Las nuevas variantes IgG1 (por ejemplo, los constructos 132, 133, 136, 137, 140, 141 y 144) permanecieron como una solución clara con < 15% de agregados tras la purificación en un paso. Las nuevas variantes IgG4 (constructos 134, 135, 138, 139, 142 y 143) tenían un aspecto opalescente con cierta precipitación y una sensibilidad a la agregación (> 68% de agregados) cuando se utilizó un tampón de elución de citrato sódico 50 mM, cloruro sódico 150 mM a pH 3,0. Las nuevas variantes IgG4 tenían una solución transparente con < 15% de agregados después de la purificación en un paso. Las nuevas variantes de IgG4 tenían niveles de agregados más bajos cuando se eluían con ácido acético 50 mM, pH 2,8 o con acetato sódico 100 mM, arginina 800 mM a pH 3,5. A un pH más alto de 3,5, el tampón de elución era más sensible a la agregación (> 68% de agregados). En el pH más alto de 3,5, la arginina era necesaria para retener una recuperación adecuada.

[0002] Los resultados se resumen en la Tabla 27. Las nuevas variantes de IgG1 e IgG4 demuestran una mayor pureza monomérica directamente de la captura por afinidad con condiciones de elución optimizadas en comparación con las variantes de lebrikizumab (constructos 128–131).

Tabla 27. Pureza del monómero del anticuerpo anti–IL–13

ID de constructo*	Pureza monomérica de una etapa (%)
Constructo 128	87,7
Constructo 129	90,5
Constructo 130	81,6
Constructo 131	82,9
Constructo 132	94,7
Constructo 133	90,9
Constructo 134	91,7
Constructo 135	91,4
Constructo 136	90,3
Constructo 137	92,7
Constructo 138	94,0
Constructo 139	92,0
Constructo 140	89,7
Constructo 141	94,1
Constructo 142	90,1
Constructo 143	91,5
Constructo 144	92,4

*Ver secuencias de constructos en las Tablas 2–8.

Ejemplo 10. Estabilidad acelerada

[0003] Como se demuestra en este ejemplo, las variantes novedosas en un constructo de

IgG1 tenían una menor propensión a agregarse y eran más resistentes a los cambios en las especies básicas en diversas condiciones de estrés, como se muestra en la Tabla 28. La proporción de especies básicas se determinó mediante isoelectroenfoque capilar (ciEF) realizado en la técnica conocida. La proporción de especies básicas se determinó mediante enfoque isoelectrocapilar (ciEF), realizado como se conoce en la técnica. Las variantes relacionadas con lebrizumab (constructos 128–131) y las variantes IgG4 (constructos 134, 135, 142 y 143); como se describe en los Ejemplos 1–7) fueron más susceptibles a la agregación y a los cambios en las especies básicas en comparación con las variantes IgG1 novedosas (por ejemplo, los constructos 132, 133, 136, 137, 140, 141 y 144).

10 **Tabla 28. Cambio de estabilidad del anticuerpo anti-IL-13**

ID de constructo*	40 °C cambio de estabilidad en pureza de monómero	40 °C cambio de estabilidad en especies básicas	pH 3,5 cambio de estabilidad en pureza de monómero	pH 3,5 cambio de estabilidad en especies básicas
Constructo 128	−10,0%	+26,5%	−10,0%	+6,3%
Constructo 129	−3,2%	+8,2%	−12,7%	+5,7%
Constructo 130	−2,2%	−13,8%	−1,1%	+1,5%
Constructo 131	−2,1%	−11,2%	−1,6%	+0,6%
Constructo 132	−0,8%	+2,4%	−0,7%	+1,2%
Constructo 133	−2,1%	+0,9%	−1,3%	+0,9%
Constructo 134	−1,4%	+10,3%	−19,5%	+13,3%
Constructo 135	−1,8%	+2,1%	−15,7%	+8,0%
Constructo 136	−0,9%	+1,5%	−1,4%	+0,4%
Constructo 137	−1,5%	+2,4%	−1,3%	+1,6%
Constructo 140	−3,6%	+1,5%	−1,4%	+0,8%
Constructo 141	−2,5%	+0,0%	−0,5%	+0,5%
Constructo 142	−4,0%	+7,1%	−8,9%	+6,5%
Constructo 143	−4,3%	+5,1%	−11,1%	+5,1%
Constructo 144	−3,0%	+2,0%	−0,1%	+1,2%

*Véanse las secuencias de constructos en las Tablas 2–8.

La evaluación de los clones en cuanto a cambios en la pureza de los monómeros y las especies básicas se evaluó el día 0 y el día 14 para la estabilidad a 40 °C y el día 0 y el día 2 para la estabilidad a pH 3,5.

15 N.T. – No probado.

[0004] Aunque la invención se ha mostrado y descrito en particular con referencia a una forma de realización preferida y varias formas de realización alternativas, los expertos en la técnica entenderán que pueden realizarse diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención.

20 **[0005]** Todas las referencias, patentes emitidas y solicitudes de patente citadas en el cuerpo de la presente especificación se incorporan por referencia en su totalidad, a todos los efectos.

Listado informal de secuencias

Descripción	Secuencia	SEQ ID NO
Dominio variable	QVQLQESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLNAYSVNWVRQP	SEQ ID

de cadena pesada HC0	PGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLNISKDSSKSQVFL KMSSLQSDDTARYYCAGDGYYPYAMDNDWGHGTSVTVSS	NO: 1
Dominio variable de cadena pesada HC0_M	QVQLQESGPGGLVAPSQSLSTCTVSGFSLNAYSVNWVRQP PGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKSQVFLK MSSLQSDDTARYYCAGDGYYPYAMDNDWGHGTSVTVSS	SEQ ID NO: 2
Dominio variable de cadena pesada HC1	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLNAYSVNWVRQP PGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 3
Dominio variable de cadena pesada HC2	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSLNAYSVNWVRQ APGQGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTITKDSSTSTVY MELSSLRSEDVAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 4
Dominio variable de cadena pesada HC3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFSLNAYSVNWVRQ APGQGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTITKDSSTSTVY MELSSLRSEDVAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 5
Dominio variable de cadena pesada HC4	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSLNAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLKTEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 6
Dominio variable de cadena pesada HC5	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 7
Dominio variable de cadena pesada HC6	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSLNAYSVNWVRQ PPGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISLDTSKSQVFL KMSSLTAADTAVYYCARDGYYPYAMDNDWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 8
Dominio variable de cadena pesada HC7	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSLNAYSVNWVRQ PPGKGLEWLGYIYGDGKTNYPALKSRLTISLDTSKSQVFL KMSSLTAADTAVYYCARDGYYPYAMDNDWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 9
Dominio variable de cadena pesada HC5m1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGYSLNAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 10
Dominio variable de cadena pesada HC5m2	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLRAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 11
Dominio variable de cadena pesada HC5m3	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLHAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 12
Dominio variable de cadena pesada HC5m4	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLDAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 13
Dominio variable de cadena pesada HC5m5	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLYAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 14
Dominio variable de cadena pesada HC5m6	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 15

Dominio variable de cadena pesada HC5m7	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNRYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 16
Dominio variable de cadena pesada HC5m8	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNKYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 17
Dominio variable de cadena pesada HC5m9	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNHYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 18
Dominio variable de cadena pesada HC5m10	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNQYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 19
Dominio variable de cadena pesada HC 5m11	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNEYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 20
Dominio variable de cadena pesada HC 5m12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNSYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 21
Dominio variable de cadena pesada HC5m13	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNYYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 22
Dominio variable de cadena pesada HC5m14	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNAESVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 23
Dominio variable de cadena pesada HC 5m15	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWSDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 24
Dominio variable de cadena pesada HC5m16	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWADGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 25
Dominio variable de cadena pesada HC5m17	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGHGYYPYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 26
Dominio variable de cadena pesada HC5m18	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDLYYPYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 27
Dominio variable de cadena pesada HC5m19	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDKYYPYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 28
Dominio variable de cadena pesada HC5m20	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYGYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 29
Dominio variable de cadena pesada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL	SEQ ID NO: 30

HC5m21	QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYAYAMDNDWGQGTTTVTVSS	
Dominio variable de cadena pesada HC5m22	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYYSYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 31
Dominio variable de cadena pesada HC5m23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNAYSVNWVRQ APGKGLEWLGMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDSSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAGDGYTYAMDNDWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 32
Dominio variable de cadena ligera LC0	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVDSYGNSFMHWY QQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDP VEADDAASYCQQNNEDPRTFGGGTKLEIK	SEQ ID NO: 33
Dominio variable de cadena ligera LC1	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASKSVDSYGNSFMHWY QQKPGKAPKLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 34
Dominio variable de cadena ligera LC2	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASKSVDSYGNSFMHWY QQKPGKAPKLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 35
Dominio variable de cadena ligera LC3	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVDSYGNSFMHWY QQKPGQAPRLIYLASNLESGIPARFSGSGSRTEFTLTISL QSEDFAVYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 36
Dominio variable de cadena ligera LC4	DIVLTQSPLSLPVTGPGEPAISCRASKSVDSYGNSFMHWYL QKPGQSPQLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLKISRV EAEDVGYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 37
Dominio variable de cadena ligera LC5	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVDSYGNSFMHWY QQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 38
Dominio variable de cadena ligera LC6	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASKSVDSYGNSFMHWY QQKPGKAPKLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 39
Dominio variable de cadena ligera LC7	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVDSYGNSFMHWY QQKPGQAPRLIYLASNLESGIPARFSGSGSGTEFTLTISL QSEDFAVYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 40
Dominio variable de cadena ligera LC8	DIVLTQSPLSLPVTGPGEPAISCRASKSVDSYGNSFMHWYL QKPGQSPQLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 41
Dominio variable de cadena ligera LC9	DIVLTQSPASLAVSPGERATISCRASKSVDSYGNSFMHWY QQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISR VEADDVAVYYCQQNNEDPRTFGGGTKLEIK	SEQ ID NO: 42
Dominio variable de cadena ligera LC10	DIVLTQSPASLAVSPGERATISCRASQSVDSNGNNFLHWY QQKPGQPPKLLIYLASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISR VEADDVAVYYCQQNNHTPRTFGGGTKLEIK	SEQ ID NO: 43
Dominio variable de cadena ligera LC6_m1	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASKSVDSYGNSRMHWY QQKPGKAPKLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 44
Dominio variable	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASKSVDSYGNSSMHWY	SEQ ID

de cadena ligera LC6_m2	QQKPGKAPKLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	NO: 45
Dominio variable de cadena ligera LC6_m3	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVDSYGN QQKPGKAPKLLIRLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 46
Dominio variable de cadena ligera LC6_m4	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVDSYGN QQKPGKAPKLLIFLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 47
Dominio variable de cadena ligera LC6_m5	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVDSYGN QQKPGKAPKLLIYLASHLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 48
Dominio variable de cadena ligera LC6_m6	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVDSYGN QQKPGKAPKLLIYLASDLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 49
Dominio variable de cadena ligera LC6_m7	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVDSYGN QQKPGKAPKLLIYLASQLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 50
Dominio variable de cadena ligera LC6_m8	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVDSYGN QQKPGKAPKLLIYLASELESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 51
Dominio variable de cadena ligera LC6_m9	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVDSYGN QQKPGKAPKLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQNHEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 52
Dominio variable de cadena ligera LC6_m10	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVDSYGN QQKPGKAPKLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQNYEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 53
Dominio variable de cadena ligera LC6_m11	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVDSYGN QQKPGKAPKLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQNSED PRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 54
Dominio variable de cadena ligera LC6_m12	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVDSYGN QQKPGKAPKLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQNNRDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 55
Dominio variable de cadena ligera LC6_m13	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVDSYGN QQKPGKAPKLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQNDDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 56
Dominio variable de cadena ligera LC6_m14	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVDSYGN QQKPGKAPKLLIYLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQNNQDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 57
Parental Kabat HCDR1	AYSVN	SEQ ID NO: 58
HC5_m7 Kabat HCDR1	RYSVN	SEQ ID NO: 59
HC5_m8 Kabat HCDR1	KYSVN	SEQ ID NO: 60

HC5_m9 Kabat HCDR1	HYSVN	SEQ ID NO: 61
HC5_m10 Kabat HCDR1	QYSVN	SEQ ID NO: 62
HC5_m11 Kabat HCDR1	EYSVN	SEQ ID NO: 63
HC5_m12 Kabat HCDR1	SYSVN	SEQ ID NO: 64
HC5_m13 Kabat HCDR1	YYSVN	SEQ ID NO: 65
HC5_m14 Kabat HCDR1	AESVN	SEQ ID NO: 66
Lebrikizumab Chothia HCDR1	GFSLSAY	SEQ ID NO: 67
Chothia Parental HCDR1	GFSLNAY	SEQ ID NO: 68
HC6 Chothia HCDR1	GGSLNAY	SEQ ID NO: 69
HC7 Chothia HCDR1	GGSLNAY	SEQ ID NO: 70
HC5_m1 Chothia HCDR1	GYSLNAY	SEQ ID NO: 71
HC5_m2 Chothia HCDR1	GFSLRAY	SEQ ID NO: 72
HC5_m3 Chothia HCDR1	GFSLHAY	SEQ ID NO: 73
HC5_m4 Chothia HCDR1	GFSLDAY	SEQ ID NO: 74
HC5_m5 Chothia HCDR1	GFSLYAY	SEQ ID NO: 75
HC5_m7 Chothia HCDR1	GFSLNRY	SEQ ID NO: 76
HC5_m8 Chothia HCDR1	GFSLNKY	SEQ ID NO: 77

HC5_m9 Chothia HCDR1	GFSLNHY	SEQ ID NO: 78
HC5_m10 Chothia HCDR1	GFSLNQY	SEQ ID NO: 79
HC5_m11 Chothia HCDR1	GFSLNEY	SEQ ID NO: 80
HC5_m12 Chothia HCDR1	GFSLNSY	SEQ ID NO: 81
HC5_m13 Chothia HCDR1	GFSLNYY	SEQ ID NO: 82
HC5_m14 Chothia HCDR1	GFSLNAE	SEQ ID NO: 83
Lebrikizumab IMGT HCDR1	GFSLSAYS	SEQ ID NO: 84
IMGT Parental HCDR1	GFSLNAYS	SEQ ID NO: 85
HC6 IMGT HCDR1	GGSLNAYS	SEQ ID NO: 86
HC5_m1 IMGT HCDR1	GYSLNAYS	SEQ ID NO: 87
HC5_m2 IMGT HCDR1	GFSLRAYS	SEQ ID NO: 88
HC5_m3 IMGT HCDR1	GFSLHAYS	SEQ ID NO: 89
HC5_m4 IMGT HCDR1	GFSLDAYS	SEQ ID NO: 90
HC5_m5 IMGT HCDR1	GFSLYAYS	SEQ ID NO: 91
HC5_m6 IMGT HCDR1	GFSLSAYS	SEQ ID NO: 92
HC5_m7 IMGT HCDR1	GFSLNRYS	SEQ ID NO: 93
HC5_m8 IMGT	GFSLNKYS	SEQ ID NO: 94

HCDR1		
HC5_m9 IMGT HCDR1	GFSLNHYS	SEQ ID NO: 95
HC5_m10 IMGT HCDR1	GFSLNQYS	SEQ ID NO: 96
HC5_m11 IMGT HCDR1	GFSLNEYS	SEQ ID NO: 97
HC5_m13 IMGT HCDR1	GFSLNYYS	SEQ ID NO: 98
HC5_m14 IMGT HCDR1	GFSLNAES	SEQ ID NO: 99
Kabat Parental HCDR2	MIWGDGKIVYNSALKS	SEQ ID NO: 100
HC7 Kabat HCDR2	YIYGDGKTNYPALKS	SEQ ID NO: 101
HC5_m15 Kabat HCDR2	MIWSDGKIVYNSALKS	SEQ ID NO: 102
HC5_m16 Kabat HCDR2	MIWADGKIVYNSALKS	SEQ ID NO: 103
Parental Chothia HCDR2	WGDGK	SEQ ID NO: 104
HC7 Chothia HCDR2	YGDGK	SEQ ID NO: 105
HC5_m15 Chothia HCDR2	WSDGK	SEQ ID NO: 106
HC5_m16 Chothia HCDR2	WADGK	SEQ ID NO: 107
IMGT Parental HCDR2	IWGDGKI	SEQ ID NO: 108
HC7 IMGT	IYGDGKT	SEQ ID NO: 109

HCDR2		
HC5_m15 IMGT HCDR2	IWSDGKI	SEQ ID NO: 110
HC5_m16 IMGT HCDR2	IWADGKI	SEQ ID NO: 111
Kabat y Chothia Parental HCDR3	DGYYPYAMDN	SEQ ID NO: 112
HC7 Kabat y Chothia HCDR3	DGYYYYAMDV	SEQ ID NO: 113
HC5_m17 Kabat y Chothia HCDR3	HGYYPYAMDN	SEQ ID NO: 114
HC5_m18 Kabat y Chothia HCDR3	DLYYPYAMDN	SEQ ID NO: 115
HC5_m19 Kabat y Chothia HCDR3	DKYYPYAMDN	SEQ ID NO: 116
HC5_m20 Kabat y Chothia HCDR3	DGYGYAMDN	SEQ ID NO: 117
HC5_m21 Kabat y Chothia HCDR3	DGYAYAMDN	SEQ ID NO: 118
HC5_m22 Kabat y Chothia HCDR3	DGYYSYAMDN	SEQ ID NO: 119
HC5_m23 Kabat y Chothia HCDR3	DGYITYAMDN	SEQ ID NO: 120
HC5_m12 IMGT HCDR1	GNSLNSYS	SEQ ID NO: 121
		SEQ ID NO: 122
		SEQ ID NO: 123
		SEQ ID NO: 124
		SEQ ID

		NO: 125
		SEQ ID NO: 126
		SEQ ID NO: 127
		SEQ ID NO: 128
		SEQ ID NO: 129
IMGT Parental HCDR3	AGDGYYPYAMDN	SEQ ID NO: 130
HC6 IMGT HCDR3	ARDGYYPYAMDN	SEQ ID NO: 131
HC7 IMGT HCDR3	ARDGYYYYAMDV	SEQ ID NO: 132
HC5_m17 IMGT HCDR3	AGHGYYPYAMDN	SEQ ID NO: 133
HC5_m18 IMGT HCDR3	AGDLYYPYAMDN	SEQ ID NO: 134
HC5_m19 IMGT HCDR3	AGDKYYPYAMDN	SEQ ID NO: 135
HC5_m20 IMGT HCDR3	AGDGYYGYPYAMDN	SEQ ID NO: 136
HC5_m21 IMGT HCDR3	AGDGYYPYAMDN	SEQ ID NO: 137
HC5_m22 IMGT HCDR3	AGDGYYSYAMDN	SEQ ID NO: 138
HC5_m23 IMGT HCDR3	AGDGYPTYAMDN	SEQ ID NO: 139
HC1_m6 IMGT HCDR3	AGDGYYPYAMDN	SEQ ID NO: 140
Kabat y Chothia Parental	RASKSVDSYGNSFMH	SEQ ID NO: 141

LCDR1		
LC10 Kabat y Chothia LCDR1	RASQSVDSNGNNFLH	SEQ ID NO: 142
LC6_m1 Kabat y Chothia LCDR1	RASKSVDSYGNSRMH	SEQ ID NO: 143
LC6_m2 Kabat y Chothia LCDR1	RASKSVDSYGNSSMH	SEQ ID NO: 144
		SEQ ID NO: 145
		SEQ ID NO: 146
		SEQ ID NO: 147
		SEQ ID NO: 148
IMGT Parental LCDR1	KSVDSYGNSF	SEQ ID NO: 149
LC10 IMGT LCDR1	QSVDSNGNNF	SEQ ID NO: 150
LC6_m1 IMGT LCDR1	KSVDSYGNR	SEQ ID NO: 151
LC6_m2 IMGT LCDR1	KSVDSYGNSS	SEQ ID NO: 152
Kabat y Chothia Parental LCDR2	LASNLES	SEQ ID NO: 153
LC6_m5 Kabat y Chothia LCDR2	LASHLES	SEQ ID NO: 154
LC6_m6 Kabat y Chothia LCDR2	LASDLES	SEQ ID NO: 155
LC6_m7 Kabat y Chothia LCDR2	LASQLES	SEQ ID NO: 156
LC6_m8 Kabat y Chothia	LASELES	SEQ ID NO: 157

LCDR2		
LC10 Kabat y Chothia LCDR2	LASNRES	SEQ ID NO: 158
		SEQ ID NO: 159
		SEQ ID NO: 160
		SEQ ID NO: 161
		SEQ ID NO: 162
		SEQ ID NO: 163
		SEQ ID NO: 164
Kabat, Chothia y IMGT Parental LCDR3	QQNNEDPRT	SEQ ID NO: 165
LC10 Kabat, Chothia y IMGT LCDR3	QQNNHTPRT	SEQ ID NO: 166
LC6_m9 Kabat, Chothia y IMGT LCDR3	QQNHEDPRT	SEQ ID NO: 167
LC6_m10 Kabat, Chothia y IMGT LCDR3	QQNYEDPRT	SEQ ID NO: 168
LC6_m11 Kabat, Chothia y IMGT LCDR3	QQNSEDPRT	SEQ ID NO: 169
LC6_m12 Kabat, Chothia y IMGT LCDR3	QQNNRDPRT	SEQ ID NO: 170
LC6_m13 Kabat, Chothia y IMGT LCDR3	QQNNDDPRT	SEQ ID NO: 171

LC6_m14 Kabat, Chothia y IMGT LCDR3	QQNNQDPRT	SEQ ID NO: 172
		SEQ ID NO: 173
		SEQ ID NO: 174
		SEQ ID NO: 175
		SEQ ID NO: 176
		SEQ ID NO: 177
		SEQ ID NO: 178
		SEQ ID NO: 179
		SEQ ID NO: 180
		SEQ ID NO: 181
		SEQ ID NO: 182
		SEQ ID NO: 183
		SEQ ID NO: 184
		SEQ ID NO: 185
		SEQ ID NO: 186
		SEQ ID NO: 187
		SEQ ID NO: 188
región marco HC 1 HC0 Kabat	QVQLQESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLN	SEQ ID NO: 198
región marco HC 1 HC0_M Kabat	QVQLQESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLN	SEQ ID NO: 198
región marco HC 1 HC1 Kabat	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLN	SEQ ID NO: 200
región marco HC 1 HC2 Kabat	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSLN	SEQ ID NO: 201

región marco HC 1 HC3 Kabat	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFSLN	SEQ ID NO: 202
región marco HC 1 HC4 Kabat	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 203
región marco HC 1 HC5 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC6 Kabat	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLN	SEQ ID NO: 205
región marco HC 1 HC7 Kabat	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLN	SEQ ID NO: 206
región marco HC 1 HC5_m1 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSLN	SEQ ID NO: 207
región marco HC 1 HC5_m2 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLR	SEQ ID NO: 208
región marco HC 1 HC5_m3 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLH	SEQ ID NO: 209
región marco HC 1 HC5_m4 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLD	SEQ ID NO: 210
región marco HC 1 HC5_m5 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLY	SEQ ID NO: 211
región marco HC 1 HC5_m6 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	SEQ ID NO: 212
región marco HC 1 HC5_m7 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m8 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m9 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m10 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m11 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m12 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m13 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m14 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m15 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m16 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m17 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204

región marco HC 1 HC5_m18 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m19 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m20 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m21 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m22 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco HC 1 HC5_m24 Kabat	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN	SEQ ID NO: 204
región marco LC 1LC0 Kabat	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	SEQ ID NO: 230
región marco LC 1 LC1 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC2 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC3 Kabat	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC	SEQ ID NO: 233
región marco LC 1 LC4 Kabat	DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISC	SEQ ID NO: 234
región marco LC 1 LC5 Kabat	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINC	SEQ ID NO: 235
región marco LC 1 LC6 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC7 Kabat	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC	SEQ ID NO: 233
región marco LC 1 LC8 Kabat	DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISC	SEQ ID NO: 234
región marco LC 1 LC9 Kabat	DIVLTQSPASLAVSPGERATISC	SEQ ID NO: 239
región marco LC 1 LC10 Kabat	DIVLTQSPASLAVSPGERATISC	SEQ ID NO: 239
región marco LC 1 LC6_m1 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC6_m2 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC6_m3 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC6_m4 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC6_m5 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231

región marco LC 1 LC6_m6 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC6_m7 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC6_m8 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC6_m9 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC6_m10 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC6_m11 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC6_m12 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC6_m13 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
región marco LC 1 LC6_m14 Kabat	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	SEQ ID NO: 231
Lebrikizumab – HC	WIRQPPGKALEWLA	SEQ ID NO: 255
región marco HC 2 HC0	WVRQPPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 256
región marco HC 2 HC0_M Kabat	WVRQPPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 256
región marco HC 2 HC1 Kabat	WIRQPPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 258
región marco HC 2 HC2 Kabat	WVRQAPGQGLEWLG	SEQ ID NO: 259
región marco HC 2 HC3 Kabat	WVRQAPGQGLEWLG	SEQ ID NO: 259
región marco HC 2 HC4 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC6 Kabat	WVRQPPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 263
región marco HC 2 HC7 Kabat	WVRQPPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 263
región marco HC 2 HC5_m1 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m2 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m3 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262

región marco HC 2 HC5_m4 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m5 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m6 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m7 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m8 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m9 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m10 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m11 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m12 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m13 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m14 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m15 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m16 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m17 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m18 Kabat H	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m19 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m20 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m21 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m22 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
región marco HC 2 HC5_m24 Kabat	WVRQAPGKGLEWLG	SEQ ID NO: 262
Lebrikizumab – LC	WYQQKPGQPPKLLIY	SEQ ID NO: 286
región marco LC 2 LC0 Kabat	WYQQKPGQPPKLLIY	SEQ ID NO: 286

región marco LC 2 LC1 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288
región marco LC 2 LC2 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288
región marco LC 2 LC3 Kabat	WYQQKPGQAPRLLIY	SEQ ID NO: 290
región marco LC 2 LC4 Kabat	WYLQKPGQSPQLLIY	SEQ ID NO: 291
región marco LC 2 LC5 Kabat	WYQQKPGQPPKLLIY	SEQ ID NO: 286
región marco LC 2 LC6 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288
región marco LC 2 LC7 Kabat	WYQQKPGQAPRLLIY	SEQ ID NO: 290
región marco LC 2 LC8 Kabat	WYLQKPGQSPQLLIY	SEQ ID NO: 291
región marco LC 2 LC9 Kabat	WYQQKPGQPPKLLIY	SEQ ID NO: 292
región marco LC 2 LC10 Kabat	WYQQKPGQPPKLLIY	SEQ ID NO: 286
región marco LC 2 LC6_m1 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288
región marco LC 2 LC6_m2 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288
región marco LC 2 LC6_m3 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIR	SEQ ID NO: 300
región marco LC 2 LC6_m4 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIF	SEQ ID NO: 301
región marco LC 2 LC6_m5 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288
región marco LC 2 LC6_m6 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288
región marco LC 2 LC6_m7 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288
región marco LC 2 LC6_m8 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288
región marco LC 2 LC6_m9 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288
región marco LC 2 LC6_m10 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288
región marco LC 2 LC6_m11 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288
región marco LC 2 LC6_m12 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288

región marco LC 2 LC6_m13 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288
región marco LC 2 LC6_m14 Kabat	WYQQKPGKAPKLLIY	SEQ ID NO: 288
Lebrikizumab – HC	RLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCAG	SEQ ID NO: 311
región marco HC 3 HC0 Kabat	RLNISKDSSKSQVFLKMSSLQSDDTARYYCAG	SEQ ID NO: 312
región marco HC 3 HC0_M Kabat	RLTISKDSSKSQVFLKMSSLQSDDTARYYCAG	SEQ ID NO: 313
región marco HC 3 HC1 Kabat	RLTISKDSSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAG	SEQ ID NO: 314
región marco HC 3 HC2 Kabat	RLTITKDSSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAG	SEQ ID NO: 315
región marco HC 3 HC3 Kabat	RLTITKDSSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAG	SEQ ID NO: 315
región marco HC 3 HC4 Kabat	RLTISKDSSKNTVY LQMNSLKTEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 317
región marco HC 3 HC5 Kabat	RLTISKDSSKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC6 Kabat	RLTISLDTSKSQVFLKMSSLTAADTAVYYCAR	SEQ ID NO: 319
región marco HC 3 HC7 Kabat	RLTISLDTSKSQVFLKMSSLTAADTAVYYCAR	SEQ ID NO: 317
región marco HC 3 HC5_m1 Kabat	RLTISKDSSKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m2 Kabat	RLTISKDSSKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m3 Kabat	RLTISKDSSKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m4 Kabat	RLTISKDSSKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m5 Kabat	RLTISKDSSKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m6 Kabat	RLTISKDSSKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m7 Kabat	RLTISKDSSKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m8 Kabat	RLTISKDSSKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m9 Kabat	RLTISKDSSKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m10 Kabat	RLTISKDSSKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318

región marco HC 3 HC5_m11 Kabat	RLTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m12 Kabat	RLTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m13 Kabat	RLTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m14 Kabat	RLTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m15 Kabat	RLTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m16 Kabat	RLTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m17 Kabat	RLTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m18 Kabat	RLTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m19 Kabat	RLTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m20 Kabat	RLTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m21 Kabat	RLTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m22 Kabat	RLTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
región marco HC 3 HC5_m24 Kabat	RLTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAG	SEQ ID NO: 318
Lebrikizumab – LC	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	SEQ ID NO: 343
región marco LC 3 LC0 Kabat	GVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAASYC	SEQ ID NO: 344
región marco LC 3 LC1 Kabat	GVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDFATYYC	SEQ ID NO: 345
región marco LC 3 LC2 Kabat	GVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDFATYYC	SEQ ID NO: 345
región marco LC 3 LC3 Kabat	GIPARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	SEQ ID NO: 347
región marco LC 3 LC4 Kabat	GVPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	SEQ ID NO: 348
región marco LC 3 LC6 Kabat	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	SEQ ID NO: 349
región marco LC 3 LC7 Kabat	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	SEQ ID NO: 351
región marco LC 3	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	SEQ ID

LC8 Kabat		NO: 352
región marco LC 3	GVPDFRSGSGSGTDFTLTISRVEADDVAVYYC	SEQ ID
LC9 Kabat		NO: 353
región marco LC 3	GVPDFRSGSGSGTDFTLTISRVEADDVAVYYC	SEQ ID
LC10 Kabat		NO: 353
región marco LC 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	SEQ ID
LC6_m1 Kabat		NO: 349
región marco LC 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	SEQ ID
LC6_m2 Kabat		NO: 349
región marco LC 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	SEQ ID
LC6_m3 Kabat		NO: 349
región marco LC 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	SEQ ID
LC6_m4 Kabat		NO: 349
región marco LC 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	SEQ ID
LC6_m5 Kabat		NO: 349
región marco LC 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	SEQ ID
LC6_m6 Kabat		NO: 349
región marco LC 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	SEQ ID
LC6_m7 Kabat		NO: 349
región marco LC 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	SEQ ID
LC6_m8 Kabat		NO: 349
región marco LC 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	SEQ ID
LC6_m9 Kabat		NO: 349
región marco LC 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	SEQ ID
LC6_m10 Kabat		NO: 349
región marco LC 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	SEQ ID
LC6_m11 Kabat		NO: 349
región marco LC 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	SEQ ID
LC6_m12 Kabat		NO: 349
región marco LC 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	SEQ ID
LC6_m13 Kabat		NO: 349
región marco LC 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	SEQ ID
LC6_m14 Kabat		NO: 349
Lebrikizumab – HC	WGQGSLVTVSS	SEQ ID NO: 368
región marco HC 4	WGHGTSVTVSS	SEQ ID
HC0		NO: 369
región marco HC 4	WGHGTSVTVSS	SEQ ID
HC0_M Kabat		NO: 369
región marco HC 4	WGQGTTVTVSS	SEQ ID
HC1 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTVTVSS	SEQ ID
HC2 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTVTVSS	SEQ ID

HC3 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC4 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC6 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC7 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m1 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m2 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m3 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m4 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m5 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m6 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m7 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m8 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m9 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m10 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m11 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m12 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m13 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m14 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m15 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m16 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m17 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID

HC5_m18 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m19 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m20 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m21 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m22 Kabat		NO: 371
región marco HC 4	WGQGTTTVTVSS	SEQ ID
HC5_m24 Kabat		NO: 371
Lebrikizumab – LC	FGGGTKVEIK	SEQ ID
		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKLEIK	SEQ ID
LC0 Kabat		NO: 401
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC1 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC2 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC3 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC4 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC5 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC6 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC7 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC8 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKLEIK	SEQ ID
LC9 Kabat		NO: 401
región marco LC 4	FGGGTKLEIK	SEQ ID
LC10 Kabat		NO: 401
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC6_m1 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC6_m2 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC6_m3 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC6_m4 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID

LC6_m5 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC6_m6 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC6_m7 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC6_m8 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC6_m9 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC6_m10 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC6_m11 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC6_m12 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC6_m13 Kabat		NO: 400
región marco LC 4	FGGGTKVEIK	SEQ ID
LC6_m14 Kabat		NO: 400
hlgG1 de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSL LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 425
hlgG4 de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK	SEQ ID NO: 426
IgG4–SP de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP	SEQ ID NO: 427

	VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK	
IgG4–SPLE de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEEL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK	SEQ ID NO: 428
IgG2 de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNF GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP	SEQ ID NO: 429
hIgG1–N297A de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 430
hIgG1–D265A de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 431
hIgG1–LALA de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP	SEQ ID NO: 432

	PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
hlgG1–LAGA de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 433
hlgG1–LALAGA de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 434
hlgG1–LALAPG de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 435
hlgG1–YTE de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 436
hlgG1– N297A/YTE de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD	SEQ ID NO: 437

	WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
hlgG1– D265A/YTE de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVWVAVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 438
hlgG1–LALA/YTE de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 439
hlgG1–LAGA/YTE de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELAGAPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 440
hlgG1– LALAGA/YTE de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 441
hlgG1– LALAPG/YTE de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEV	SEQ ID NO: 442

	KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
hlgG1–LS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 443
hlgG1–N297A/LS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 444
hlgG1–D265A/LS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 445
hlgG1–LALA/LS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 446
hlgG1–LAGA/LS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP	SEQ ID NO: 447

		ELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVLHEALHSHYTQKSLSLSPG	
hlgG1– LALAGA/LS de cadena pesada		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVLHEALHSHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 448
hlgG1– LALAPG/LS de cadena pesada		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVLHEALHSHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 449
hlgG1–DHS de cadena pesada		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVDHHD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHSHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 450
hlgG1– N297A/DHS de cadena pesada		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVDHHD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHSHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 451
hlgG1– D265A/DHS de		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS	SEQ ID NO: 452

cadena pesada	LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVDHH WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHSHYTQKSLSLSPG	
hIgG1–LALA/DHS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVDHH DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHSHYTQKSLSLSP	SEQ ID NO: 453
hIgG1–LAGA/DHS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVDHH WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHSHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 454
hIgG1– LALAGA/DHS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVDHH WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHSHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 455
hIgG1– LALAPG/DHS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVDHH DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHSHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 456
IgG4–YTE de	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP	SEQ ID

cadena pesada	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK	NO: 457
IgG4–SP/YTE de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK	SEQ ID NO: 458
IgG4–SPLE/YTE de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEEL GGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK	SEQ ID NO: 459
IgG4–LS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSYT QKSLSLSLGK	SEQ ID NO: 460
IgG4–SP/LS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHY TQKSLSLSLGK	SEQ ID NO: 461

IgG4–SPLE/LS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEEL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP PVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSH YTQKSLSLSLGK	SEQ ID NO: 462
IgG4–DHS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVDHHDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHSH YTQKSLSLSLGK	SEQ ID NO: 463
IgG4–SP/DHS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVDHHDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHSH YTQKSLSLSLGK	SEQ ID NO: 464
IgG4–SPLE/DHS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEEL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVDHHDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP PVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHS HYTQKSLSLSLGK	SEQ ID NO: 465
IgG2–YTE de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSNF GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRW	SEQ ID NO: 466

	QQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSP	
IgG2–LS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSNF GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP	SEQ ID NO: 467
IgG2–DHS de cadena pesada	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSNF GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVDHHDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHSH YTQKSLSLSP	SEQ ID NO: 468
LC de cadena ligera kappa humana	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SEQ ID NO: 469
Lebrikizumab región variable de cadena pesada	QVTLRESGPALVKPTQTLTCTVSGFSLAYSVN WIRQPPGKALEWLAMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKDTSKN QVVLTMNMDPVDATYYCAGDGYYPYAMDNWGQGSLV TVSS	SEQ ID NO: 470
Lebrikizumab región variable de cadena ligera	DIVMTQSPDLSVSLGERATINCRASKSVDSYGNSF MHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDF TLTISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPRTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 471
IL–13 humana secuencia completa	MHPLLNPLLLALGLMALLLTTVIALTCLGGFASPGPV PPSTALRELIEELVNITQNQKAPLCNGSMVWSINLTAGMYC AALESLINVSGCSAIEKTQRM LSGFCPHKVSAGQFSSLHVR DTKIEVAQFVKDLLHLKCLFREGRFN	SEQ ID NO: 472
IL–13 de mono Cynomolgus secuencia completa	MALLLTMVIALTCLGGFASPSVPVPPSTALKEIEELV NITQNQKAPLCNGSMVWSINLTAGVYCAALESLINVSGCSA IEKTQRM LSGFCPHKVSAGQFSSLRVRDTKIEVAQFVKDLL VHLKCLFREGRFN	SEQ ID NO: 473
IL–13 de ratón secuencia completa	MALWVTAVLALACLGLAAPGPVPRSVSLPLTLKEL IEELSNITQDQTPLCNGSMVWSVDLAAGGFCVALDSL TNIS NCNAIYRTQRILHGLCNRKAPTTVSSLPDTKIEVAHFITKLLS YTKQLFRHGPF	SEQ ID NO: 474
IL–13 de rata secuencia	MALWVTAVLALACLGLATPGPVRRSTSPVALRE LIEELSNITQDQKTS LCNSSMVWSVDLTAGGFCAALESLTN	SEQ ID NO: 475

completa	ISSCNAIHRTQRILNGLCNQKASDVASSPPDTKIEVAQFISK LLNYSKQLFRYGH	
IL-13 humana secuencia líder	MHPLLNPLLLALGLMALLTTVIA	SEQ ID NO: 476
IL-13 de mono Cynomolgus secuencia líder	MALLLTMVIALTCLGGFA	SEQ ID NO: 477
IL-13 de ratón secuencia líder	MALWVTAVLALACLGGLA	SEQ ID NO: 478
IL-13 de rata secuencia líder	MALWVTAVLALACLGGLA	SEQ ID NO: 479
IL-13 humana secuencia de cadena principal	LTCLGGFASPGVPVPPSTALRELIEELVNITQNQKAPL CNGSMVWSINLTAGMYCAALESINVSGCSAIEKTQRMLS GFCPHKVSAGQFSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLHLKKLFRE GRFN	SEQ ID NO: 480
IL-13 de mono Cynomolgus secuencia de cadena principal	SPSPVPPSTALKELIEELVNITQNQKAPLCNGSMVW SINLTAGVYCAALESINVSGCSAIEKTQRMLNGFCPHKVS AGQFSSLRVRDTKIEVAQFVKDLLVHLKKLFREGQFN	SEQ ID NO: 481
IL-13 de ratón secuencia de cadena principal	APGPVPRSVSLPLTLKELIEELSNITQDQTPLCNGS MVWSVDLAAGGFCVALDSL TNISNCNAIYRTQRILHGLCNR KAPTTVSSLPDTKIEVAHFITKLLSYTKQLFRHGPF	SEQ ID NO: 482
IL-13 de rata secuencia de cadena principal	TPGPVRRSTSPPVALRELIEELSNITQDQKTSLCNS SMVWSVDLTAGGFCAALESLTNISSCNAIHRTQRILNGLCN QKASDVASSPPDTKIEVAQFISKLLNYSKQLFRYGH	SEQ ID NO: 483
hlgG1-LA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALH AHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 484
hlgG1-N297A/LA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALH AHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 485
hlgG1-D265A/LA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE	SEQ ID

	PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALH AHYTQKSLSLSPG	NO: 486
hIgG1–LALA/LA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEAL HAHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 487
hIgG1–LAGA/LA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALH AHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 488
hIgG1– LALAGA/LA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALH AHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 489
hIgG1– LALAPG/LA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEA LHAHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 490

hIgG1–N434A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HAHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 491
hIgG1–N297A/ N434A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HAHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 492
hIgG1–D265A/ N434A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HAHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 493
hIgG1–LALA/ N434A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHAHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 494
hIgG1–LAGA/ N434A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL	SEQ ID NO: 495

	HAHYTQKSLSLSPG	
hIgG1–LALAGA/ N434A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HAHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 496
hIgG1–LALAPG/ N434A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHAHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 497
hIgG1–N434W	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HWHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 498
hIgG1–N297A/ N434W	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HWHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 499
hIgG1–D265A/ N434W	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT	SEQ ID NO: 500

	TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HWHYTQKSLSLSPG	
hIgG1–LALA/ N434W	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHWHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 501
hIgG1–LAGA/ N434W	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HWHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 502
hIgG1–LALAGA/ N434W	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HWHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 503
hIgG1–LALAPG/ N434W	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHWHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 504
hIgG1/DQ	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE	SEQ ID NO: 505

	LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	
hIgG1–N297A/DQ	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLQVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 506
hIgG1–D265A/DQ	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVAVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 507
hIgG1–LALA/DQ	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 508
hIgG1–LAGA/DQ	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 509
hIgG1– LALAGA/DQ	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHQDWLNG	SEQ ID NO: 510

	KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	
hIgG1– LALAPG/DQ	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 511
hIgG1/DW	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLWVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 512
hIgG1–N297A/DW	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLWVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 513
hIgG1–D265A/DW	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVAVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLWVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 514
hIgG1–LALA/DW	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW	SEQ ID NO: 515

	YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLWVHLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	
hIgG1–LAGA/DW	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLWVHLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 516
hIgG1– LALAGA/DW	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLWVHLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 517
hIgG1– LALAPG/DW	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLWVHLHQDWLNG KEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 518
hIgG1/YD	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLYISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 519
hIgG1–N297A/YD	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG	SEQ ID NO: 520

	PSVFLFPPKPKDTLYISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	
hIgG1–D265A/YD	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLYISRDPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG	SEQ ID NO: 521
hIgG1–LALA/YD	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLYISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 522
hIgG1–LAGA/YD	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGA PSVFLFPPKPKDTLYISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 523
hIgG1– LALAGA/YD	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLYISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 524
hIgG1– LALAPG/YD	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT	SEQ ID NO: 525

	YICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGG PSVFLFPPKPKDTLYISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	
hIgG1/QVV	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHVDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTTPV LDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 526
hIgG1– N297A/QVV	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLQVLHVDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTTPV LDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 527
hIgG1– D265A/QVV	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHVDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTTPV LDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 528
hIgG1–LALA/QVV	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHVDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTTPV LDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 529
hIgG1–LAGA/QVV	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS	SEQ ID

	WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHVDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIWEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	NO: 530
hlgG1– LALAGA/QVV	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHVDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIWEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 531
hlgG1– LALAPG/QVV	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVLHVDWLNG KEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIWEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 532
hlgG1/DDRVV	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVDNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLRVLHVDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIWEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 533
hlgG1– N297A/DDRVV	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVDNAKTKPREEQYASTYRVVSVLRVLHVDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIWEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 534

hlgG1– D265A/DDRVV	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVAVSHEDPEVKFNW YVDGVEVDNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLRLHVDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 535
hlgG1– LALA/DDRVV	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVDNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLRLHVDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 536
hlgG1– LAGA/DDRVV	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVDNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLRLHVDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 537
hlgG1– LALAGA/DDRVV	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVDNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLRLHVDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 538
hlgG1– LALAPG/DDRVV	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRDPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVDNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLRLHVDWLNG KEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY	SEQ ID NO: 539

	TQKSLSLSPG	
--	------------	--