

República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019012691-0 A2



* B R 1 1 2 0 1 9 0 1 2 6 9 1 A 2 *

(22) Data do Depósito: 18/12/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 19/11/2019

(54) Título: ANTICORPOS CONTRA A LIF E SEUS USOS

(51) Int. Cl.: C07K 16/24; A61K 39/395; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 03/03/2017 US 62/467,017; 13/10/2017 EP 17382683.5; 19/12/2016 EP 16382617.5.

(71) Depositante(es): MOSAIC BIOMEDICALS S.L.U.; FUNDACIO PRIVADA INSTITUCIO CATALANA DE RECERCA I ESTUDIS AVANCATS; FUNDACIO PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIO ONCOLOGICA DE VALL HEBRON.

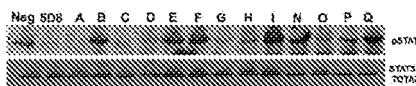
(72) Inventor(es): JOAN SEOANE SUAREZ; JUDIT ANIDO FOLGUEIRA; JOHAN FRANSSON; JEAN-PHILIPPE JULIEN; SWETHA RAMAN.

(86) Pedido PCT: PCT IB2017001677 de 18/12/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/115960 de 28/06/2018

(85) Data da Fase Nacional: 19/06/2019

(57) Resumo: Descritos neste documento estão os anticorpos que visam o fator inibidor da leucemia (LIF). Também são descritos aqui os usos destes anticorpos para o tratamento do cancro.



ANTICORPOS CONTRA LIF E SEUS USOS**REFERÊNCIA CRUZADA COM PEDIDOS RELACIONADOS**

[0001] Esse pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Européia N° EP16382617.5, depositado em 19 de dezembro de 2016, Pedido de Patente Provisório U.S. N° 62/467.017, depositado em 3 de março de 2017 e Pedido de Patente Européia N° EP17382683.5, depositado em 13 de outubro de 2017, todos incorporados por referência nesse relatório descritivo em suas totalidades.

FUNDAMENTOS

[0002] O fator inibidor de leucemia (LIF) é uma citocina do tipo Interleucina 6 (IL-6) que está envolvida em diversas atividades biológicas, incluindo na inibição da diferenciação celular. O LIF humano é um polipeptídeo de 202 aminoácidos que exerce seus efeitos biológicos por meio de ligação ao receptor de LIF da superfície celular (LIFR ou CD118), que heterodimeriza com gp130. Isso leva à ativação de vias de sinalização pró-crescimento como por exemplo, a via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e a via de quinase ativada por Janus (JAK/STAT). Foi demonstrado que níveis de expressão elevados e níveis séricos elevados de LIF estão associados com um prognóstico ruim para muitos tipos de câncer.

SUMÁRIO

[0003] São descritos nesse relatório descritivo novos anticorpos anti-LIF que antagonizam ou bloqueiam a atividade de LIF. Esses anticorpos são úteis para o tratamento de câncer. Esses anticorpos podem ser humanizados a fim de desenvolver uma terapia clínica para cânceres que expressam níveis elevados de LIF, receptor de LIF, ou exibem

crescimento LIF-dependente. Um anticorpo desse tipo descrito nesse relatório descritivo exibe um aumento inesperado na afinidade de ligação e no efeito biológico após o processo de humanização.

[0004] Em um aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende: a) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 1-7 ou 33; b) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 9-13 ou 35; c) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 15-19 ou 37; d) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 21-23 ou 39; e) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 25-27 ou 41; e f) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 29, 30 ou 43, em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende pelo menos uma região *framework* derivada de uma

região *framework* de anticorpo humano. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é humanizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é desimunizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um nanobody. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 100 picomolar. Em certas modalidades, a VH-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 4 (GFTFSNAWMH), em que a VH-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 11 (QIKDKSDNYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 17 (TCWEWYLDL), em que a VL-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Em certas modalidades, a VH-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 7 (SKFMY), em que a VH-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 13 (WIYPGDGDTEYNQKFSE), em que a VH-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos

apresentada no ID. DE SEQ. N°: 19 (RDYHSSHFAY), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 23 (RSSQSLLHNNGNTYLS), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 27 (QVSNRFS), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 30 (GQGTQYPYT). Em certas modalidades, a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 33 (TAGMQ), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 35 (WINTQSGEPQYVDDFRG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 37 (WALYSEYDVMDY), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 39 (KASENVDSYVS), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 41 (GASNRYT), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 43 (GQSYRYPPT). Em certas modalidades, a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Em certas modalidades, o anticorpo recombinante comprehende

um ou mais de uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 1 (VH-FR1) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 44-47, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 2 (VH-FR2) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 48-49, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 3 (VH-FR3) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 50-52 e uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 4 (VH-FR4) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 53-55. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende um ou mais de uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 1 (VL-FR1) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 56-59, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 2 (VL-FR2) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 60-63, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 3 (VL-FR3) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 64-67, e uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 4 (VL-FR4) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de

95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nós: 68-70. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 54. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 68. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%

ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 68. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é para uso no tratamento de câncer. Em certas modalidades, o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano ou câncer de pulmão. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é um constituinte de uma composição farmacêutica que compreende o anticorpo recombinante e um carreador farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, a composição farmacêutica

é formulada para administração intravenosa. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para administração intracerebral. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é para uso no tratamento de câncer. Em certas modalidades, o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

[0005] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende: a) uma sequência da região variável da cadeia pesada (VH) de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 71, 72 ou 74; e b) uma sequência da região variável da cadeia leve (VL) de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 75-78. Em certas modalidades, a sequência da VH é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 72; e a sequência da VL é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 76.

[0006] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um método de tratamento de um indivíduo com câncer, que compreende a administração ao indivíduo de um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende: a) uma região determinante

de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 1-7 ou 33; b) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 9-13 ou 35; c) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 15-19 ou 37; d) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 21-23 ou 39; e) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 25-27 ou 41; e f) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 29, 30 ou 43, em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende pelo menos uma região *framework* derivada de uma região *framework* de anticorpo humano. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é humanizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é desimunizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único,

um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um *nanobody*. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 100 picomolar. Em certas modalidades, a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 4 (GFTFSNAWMH), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 11 (QIKDKSDNYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 17 (TCWEWYLD), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Em certas modalidades, a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 7 (SKFMY), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 13 (WIYPGDGDTEYNQKFSE), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 19 (RDYHSSHFA), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 23 (RSSQSLLHNNNGNTYLS), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 27 (QVSNRFS), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 30 (GQGTQYPYT). Em certas modalidades, a VH-CDR1 comprehende uma

sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 33 (TAGMQ), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 35 (WINTQSGEPQYVDDFRG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 37 (WALYSEYDVMFY), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 39 (KASENVDSYVS), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 41 (GASNRYT), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 43 (GQSYRYPPT). Em certas modalidades, a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Em certas modalidades, o anticorpo recombinante comprehende um ou mais de uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 1 (VH-FR1) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 44-47, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 2 (VH-FR2) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos

apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 48-49, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 3 (VH-FR3) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 50-52 e uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 4 (VH-FR4) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 53-55. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende um ou mais de uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 1 (VL-FR1) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 56-59, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 2 (VL-FR2) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 60-63, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 3 (VL-FR3) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 64-67, e uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 4 (VL-FR4) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^o: 68-70. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%

ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 54. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 68. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos

apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é administrado por via intravenosa. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é administrado por via intracerebral.

[0007] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um método de tratamento de um indivíduo com câncer, que compreende a administração ao indivíduo de um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende: a) uma sequência da região variável da cadeia pesada (VH) de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 71, 72 ou

74; e b) uma sequência da região variável da cadeia leve (VL) de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 75-78. Em certas modalidades, a sequência da VH é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 72; e a sequência da VL é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 76.

[0008] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um método de preparação de um tratamento de câncer para o tratamento de um indivíduo com câncer, que compreende a mistura de um carreador farmaceuticamente aceitável e um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF) que compreende uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1), que compreende: a) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 1-7 ou 33; b) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 9-13 ou 35; c) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 15-19 ou 37; d) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}:

21-23 ou 39; e) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 25-27 ou 41; e f) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 29, 30 ou 43, em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende pelo menos uma região *framework* derivada de uma região *framework* de anticorpo humano. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é humanizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é desimunizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um *nanobody*. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 100 picomolar. Em certas modalidades, a VH-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 4 (GFTFSNAWMH), em que a VH-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 11 (QIKDKSDNYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 17

(TCWEWYLD), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Em certas modalidades, a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 7 (SKFMY), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 13 (WIYPGDGDTEYNQKFSE), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 19 (RDYHSSHFAY), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 23 (RSSQSLLHNNGNTYLS), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 27 (QVSNRFS), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 30 (GQGTQYPYT). Em certas modalidades, a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 33 (TAGMQ), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 35 (WINTQSGEPQYVDDFRG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 37 (WALYSEYDVMDY), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 39 (KASENVDSYVS), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 41 (GASNRYT), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 43 (GQSYRYPPT). Em certas modalidades, a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no

ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Em certas modalidades, o anticorpo recombinante comprehende um ou mais de uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 1 (VH-FR1) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 44-47, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 2 (VH-FR2) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 48-49, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 3 (VH-FR3) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 50-52 e uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 4 (VH-FR4) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 53-55. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante comprehende um ou mais de uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 1 (VL-FR1) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica

à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 56-59, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 2 (VL-FR2) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 60-63, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 3 (VL-FR3) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 64-67, e uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 4 (VL-FR4) pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 68-70. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 54. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 57, uma sequência de

aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos

apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de colón, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

[0009] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um método de preparação de um tratamento de câncer para o tratamento de um indivíduo com câncer, que compreende a mistura de um carreador farmaceuticamente aceitável e um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende: a) uma sequência da região variável da cadeia pesada (VH) de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 71, 72 ou 74; b) e uma sequência da região variável da cadeia leve (VL) de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 75-78. Em certas modalidades, a sequência da VH é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72; e a sequência da VL é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76.

[00010] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF) que

compreende pelo menos uma região determinante de complementaridade (CDR) originária de rato e pelo menos uma região *framework* de imunoglobulina (FR) de origem humana, em que a (pelo menos uma) CDR originária de rato se liga especificamente ao LIF. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante comprehende pelo menos uma região *framework* derivada de uma região *framework* de anticorpo humano. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é humanizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é desimunizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante comprehende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um *nanobody*. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 100 picomolar. Em certas modalidades, a (pelo menos uma) CDR originária de rato comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 1-3, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 25, 26 ou 29. Em certas modalidades, a (pelo menos uma) CDR originária de rato comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 1, 9, 15, 21, 25 e 29. Em certas modalidades, a pelo menos uma região *framework* de imunoglobulina de origem humana comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS.

DE SEQ. N°s: 44-70. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9, uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15, uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou

cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e a sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada

no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante ainda compreende um carreador farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é formulado para administração intravenosa. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é formulado para administração intracerebral. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é para uso no tratamento de câncer. Em certas modalidades, o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

[00011] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende uma sequência da cadeia pesada de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 71, 72 ou 74; e uma sequência da cadeia leve de

imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 75-78. Em certas modalidades, a sequência da cadeia pesada de imunoglobulina é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 72; e a sequência da cadeia leve de imunoglobulina é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 76.

[00012] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um método de tratamento de um indivíduo com câncer, que compreende a administração a um indivíduo de um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), em que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende pelo menos uma região determinante de complementaridade (CDR) originária de rato e pelo menos uma região *framework* de imunoglobulina (FR) de origem humana, em que a (pelo menos uma) CDR originária de rato se liga especificamente ao LIF. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende pelo menos uma região *framework* derivada de uma região *framework* de anticorpo humano. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é humanizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é desimunizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia

única (scFv) ou um *nanobody*. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 100 picomolar. Em certas modalidades, pelo menos uma CDR originária de rato compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 1-3, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 25, 26 ou 29. Em certas modalidades, a (pelo menos uma) CDR originária de rato compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 1, 7, 11, 15, 17 e 19. Em certas modalidades, a (pelo menos uma) CDR originária de rato compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 1, 9, 15, 21, 25 e 29. Em certas modalidades, a pelo menos uma região *framework* de imunoglobulina de origem humana compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 44-70. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 9 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 15. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 25 e uma sequência de

aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF comprehende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9, uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15, uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante comprehende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF comprehende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência

de aminoácidos da FR2 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%,

cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é administrado por via intravenosa. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é administrado por via intracerebral. Em certas modalidades, o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

[00013] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um método de tratamento de um indivíduo com câncer, que compreende a administração a um indivíduo de um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), em que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende uma sequência da cadeia pesada de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 71, 72 ou 74; e uma sequência da cadeia leve de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 75-78. Em certas modalidades, a sequência da cadeia pesada de imunoglobulina é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72; e a sequência da cadeia leve de imunoglobulina é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à

sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76.

[00014] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um método de preparação de um tratamento de câncer para o tratamento de um indivíduo com câncer, que compreende a mistura de um carreador farmaceuticamente aceitável e um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), em que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende pelo menos uma região determinante de complementaridade (CDR) originária de rato e pelo menos uma região *framework* de imunoglobulina (FR) de origem humana, em que a (pelo menos uma) CDR originária de rato se liga especificamente ao LIF. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende pelo menos uma região *framework* derivada de uma região *framework* de anticorpo humano. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é humanizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é desimunizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um *nanobody*. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 100 picomolar. Em certas modalidades, a (pelo menos uma) CDR originária de rato compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em

qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 1-3, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 25, 26 ou 29. Em certas modalidades, a (pelo menos uma) CDR originária de rato compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 1, 9, 15, 21, 25 e 29. Em certas modalidades, a pelo menos uma região *framework* de imunoglobulina de origem humana compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 44-70. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9, uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15, uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve

apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia pesada pelo menos cerca de

80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia pesada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia leve pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o carreador farmaceuticamente aceitável é adequado para administração intravenosa. Em certas modalidades, o carreador farmaceuticamente aceitável é adequado para administração intracerebral. Em certas modalidades, o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

[00015] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um método de preparação de um tratamento de câncer para o tratamento de um indivíduo com câncer, que compreende a mistura de um carreador farmaceuticamente aceitável e um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), em que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende uma sequência da cadeia pesada de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nós: 71, 72 ou 74; e uma sequência da cadeia leve de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nós: 75-78. Em certas modalidades, a sequência da cadeia pesada de imunoglobulina é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72; e a sequência da cadeia leve de imunoglobulina é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76.

[00016] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga ao LIF, em que o anticorpo compreende: uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9, uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15, uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia pesada pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID.

DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia pesada pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia pesada pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia pesada pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25, uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29, uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia leve pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia leve pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia leve pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia leve pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68.

[00017] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF, em que o anticorpo compreende, uma região variável da cadeia pesada humanizada pelo menos 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72, e uma região variável da cadeia leve humanizada pelo menos 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE

SEQ. N°: 76. Em certas modalidades, o anticorpo é formulado com um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável para formar uma composição farmacêutica.

[00018] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF, que compreende: a) uma CDR1 da cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 1-7 ou 33; b) uma CDR2 da cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 9-13 ou 35; e c) uma CDR3 da cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 15-19 ou 37, em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF. Em certas modalidades, o anticorpo é formulado com um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável para formar uma composição farmacêutica.

[00019] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF, que compreende: a) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 21-23 ou 39; b) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 25-27 ou 41; e c) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 29, 30 ou 43, em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF. Em

certas modalidades, o anticorpo é formulado com um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável para formar uma composição farmacêutica.

[00020] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga ao LIF, em que o anticorpo compreende: um domínio variável da cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15 e um domínio variável da cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29. Em certas modalidades, o anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72. Em certas modalidades, o anticorpo compreende uma região variável da cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76. Em certas modalidades, o anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72; e uma região variável da cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76. Em certas modalidades, o anticorpo é formulado com um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável para formar uma composição farmacêutica.

[00021] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório

descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF, que compreende: a) uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 91-94; e b) uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 87-90, em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF. Em certas modalidades, a cadeia leve possui a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 91-94; e a cadeia pesada possui a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 87-90. Em certas modalidades, a cadeia leve possui a sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 92; e a cadeia pesada possui a sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 88. Em certas modalidades, o anticorpo é formulado com um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável para formar uma composição farmacêutica.

[00022] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga ao LIF, em que o anticorpo compreende: uma CDR1 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica ao ID. DE SEQ. N°: 1, uma CDR2 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica ao ID. DE SEQ. N°: 9, uma CDR3 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica ao ID. DE SEQ. N°: 15, uma CDR1 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica ao ID. DE SEQ. N°:

21, uma CDR2 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica ao ID. DE SEQ. N°: 25 e uma CDR3 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica ao ID. DE SEQ. N°: 29. Em certas modalidades, o anticorpo é formulado com um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável para formar uma composição farmacêutica.

[00023] Em outro aspecto desse relatório descritivo consiste em um anticorpo recombinante que se liga ao LIF, em que o anticorpo compreende: uma CDR1 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos que contém, no máximo, 3, 2 ou 1 substituições, deleções ou inserções de aminoácidos, quando comparada com o ID. DE SEQ. N°: 1, uma CDR2 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos que contém, no máximo, 3, 2 ou 1 substituições, deleções ou inserções de aminoácidos, quando comparada com o ID. DE SEQ. N°: 9, uma CDR3 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos que contém, no máximo, 3, 2 ou 1 substituições, deleções ou inserções de aminoácidos, quando comparada com o ID. DE SEQ. N°: 15, uma CDR1 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos que contém, no máximo, 3, 2 ou 1 substituições, deleções ou inserções de aminoácidos, quando comparada com o ID. DE SEQ. N°: 21, uma CDR2 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos que contém, no máximo, 3, 2 ou 1 substituições, deleções ou inserções de aminoácidos, quando comparada com o ID. DE SEQ. N°: 25 e uma CDR3 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos que contém, no máximo, 3, 2 ou 1 substituições, deleções ou inserções de aminoácidos, quando comparada com o ID. DE SEQ. N°: 29. Em certas modalidades, o anticorpo é formulado com um diluente,

carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável para formar uma composição farmacêutica.

[00024] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga ao LIF e compete com um anticorpo definido por: uma CDR1 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1, uma CDR2 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9, uma CDR3 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15, uma CDR1 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21, uma CDR2 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 e uma CDR3 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29. Em certas modalidades, o anticorpo é humanizado. Em certas modalidades, o anticorpo é formulado com um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável para formar uma composição farmacêutica.

[00025] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo monoclonal isolado, em que, quando ligado ao LIF humano, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos um dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos A13. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos I14. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos R15. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos H16. Em certas modalidades,

o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos P17. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos C18. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos H19. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos N20. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos Q25. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos Q29. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos Q32. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos D120. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos R123. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos S127. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos N128. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos L130. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos C131. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos C134. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos S135. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos H138. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a duas alfa-hélices distintas de LIF humano, em que as duas alfa-hélices distintas estão separadas por diversos aminoácidos. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal bloqueia a ligação de LIF humano à gp130 humana. Em certas modalidades, o anticorpo bloqueia a atividade biológica de LIF humano em modelo de cultura de células. Em certas modalidades, a atividade biológica é fosforilação de STAT3 induzida por LIF. Em certas modalidades, o anticorpo é quimérico, humanizado ou humano. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica compreende o anticorpo monoclonal

isolado e um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para injeção intravenosa. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal isolado ou a composição farmacêutica é para uso em um método de tratamento de câncer. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um método de tratamento de um indivíduo diagnosticado ou suspeito de ter câncer, que compreende a administração ao indivíduo do anticorpo monoclonal ou da composição farmacêutica.

[00026] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo monoclonal isolado, em que, quando ligado ao LIF humano, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos um dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. Nº: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos dois dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. Nº: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos cinco dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. Nº: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos 10 dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. Nº: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123,

S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a duas alfa-hélices distintas de LIF humano, em que as duas alfa-hélices distintas estão separadas por diversos aminoácidos. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal bloqueia a ligação de LIF humano à gp130 humana. Em certas modalidades, o anticorpo bloqueia a atividade biológica de LIF humano em modelo de cultura de células. Em certas modalidades, a atividade biológica é fosforilação de STAT3 induzida por LIF. Em certas modalidades, o anticorpo é quimérico, humanizado ou humano. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica compreende o anticorpo monoclonal isolado e um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para injeção intravenosa. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal isolado ou a composição farmacêutica é para uso em um método de tratamento de câncer. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um método de tratamento de um indivíduo diagnosticado ou suspeito de ter câncer, que compreende a administração ao indivíduo do anticorpo monoclonal ou da composição farmacêutica.

[00027] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo monoclonal isolado em que a VH-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VH-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VH-CDR3 compreende uma

sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VL-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VL-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VL-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, e em que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos um dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos dois dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos cinco dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos 10 dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o

anticorpo monoclonal se liga a duas alfa-hélices distintas de LIF humano, em que as duas alfa-hélices distintas estão separadas por diversos aminoácidos. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal bloqueia a ligação de LIF humano à gp130 humana. Em certas modalidades, o anticorpo bloqueia a atividade biológica de LIF humano em modelo de cultura de células. Em certas modalidades, a atividade biológica é fosforilação de STAT3 induzida por LIF. Em certas modalidades, o anticorpo é quimérico, humanizado ou humano. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica compreende o anticorpo monoclonal isolado e um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para injeção intravenosa. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal isolado ou a composição farmacêutica é para uso em um método de tratamento de câncer. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um método de tratamento de um indivíduo diagnosticado ou suspeito de ter câncer, que compreende a administração ao indivíduo do anticorpo monoclonal ou da composição farmacêutica.

[00028] Em outro aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo monoclonal isolado em que a VH-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VH-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VH-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 95 (TSWEWDLDF) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos

de aminoácidos, em que a VL-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLDSDGHTYLN) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VL-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VL-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, e em que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos um dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos dois dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos cinco dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos 10 dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal se liga a duas alfa-hélices distintas de LIF humano, em que as duas alfa-hélices distintas estão

separadas por diversos aminoácidos. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal bloqueia a ligação de LIF humano à gp130 humana. Em certas modalidades, o anticorpo bloqueia a atividade biológica de LIF humano em modelo de cultura de células. Em certas modalidades, a atividade biológica é fosforilação de STAT3 induzida por LIF. Em certas modalidades, o anticorpo é quimérico, humanizado ou humano. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica compreende o anticorpo monoclonal isolado e um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para injeção intravenosa. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para injeção intracerebral. Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal isolado ou a composição farmacêutica é para uso em um método de tratamento de câncer. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um método de tratamento de um indivíduo diagnosticado ou suspeito de ter câncer, que compreende a administração ao indivíduo do anticorpo monoclonal ou da composição farmacêutica.

[00029] Em um certo aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende: uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 2; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 10; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que

compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15; uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 22; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 26; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29.

[00030] Em um certo aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que comprehende: uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 3; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 16; uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29.

[00031] Em um certo aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende: uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 3; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 10; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 16; uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 22; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 26; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29.

[00032] Em um certo aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende: a) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 3; b) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 10; c) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que

compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 16; d) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 22; e) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 26; e f) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29, em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é humanizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é desimunizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante comprehende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante comprehende um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um nanobody. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 100 picomolar. Em certas modalidades, a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID.

DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Em certas modalidades, a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 95 (TSWEWDLDF), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Em certas modalidades, o anticorpo recombinante comprehende uma sequência da VH pelo menos cerca de 80% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72; e uma sequência da VL pelo menos cerca de 80% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante comprehende uma sequência da VH pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72; e uma sequência da VL pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante bloqueia a ligação de LIF humano à gp130 humana. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante, quando

ligado ao LIF, se liga a pelo menos um dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ.

Nº: 98. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante quando ligado ao LIF, se liga a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ.

Nº: 98. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante está incluído em uma composição farmacêutica que compreende o anticorpo recombinante e um carreador farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante ou a composição farmacêutica é para uso em um método de tratamento de câncer. Em certas modalidades, um método de tratamento de câncer em um indivíduo compreende a administração do anticorpo recombinante ou da composição farmacêutica ao indivíduo. Em certas modalidades, o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão. Em certas modalidades, o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão. Em certas modalidades, um método de preparação de um tratamento de câncer para o tratamento de um indivíduo com câncer compreende a mistura de um carreador farmaceuticamente aceitável e do anticorpo recombinante.

[00033] Em um certo aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende: a) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de

aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 4-7 ou 33; b) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 11-13 ou 35; c) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 17-19 ou 37; d) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 21-23 ou 39; e) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 25-27 ou 41; e f) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 29, 30 ou 43; em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é humanizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é desimunizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um nanobody. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar. Em certas modalidades, a VH-CDR1 compreende

uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 6 (NAWMH), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 12 (IKDKSDNYAT), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 18 (WEWYLDL), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 22 (QSLLSDGHTY), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 26 (SVS), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Em certas modalidades, a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 7 (SKFMY), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 13 (WIYPGDGDTEYNQKFSE), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 19 (RDYHSSHFA), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 23 (RSSQSLLHNNGNTYLS), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 27 (QVSNRFS), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 30 (GQGTQYPYT). Em certas modalidades, a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 33 (TAGMQ), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 35 (WINTQSGEPQYVDDFRG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 37 (WALYSEYDVMFY), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 39 (KASENVDSYVS), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos

apresentada no ID. DE SEQ. N°: 41 (GASNRYT), e em que a VL-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 43 (GQSYRYPPT). Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal bloqueia a ligação de LIF humano à gp130 humana. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante está incluído em uma composição farmacêutica que compreende o anticorpo recombinante e um carreador farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante ou a composição farmacêutica é para uso em um método de tratamento de câncer. Em certas modalidades, um método de tratamento de câncer em um indivíduo compreende a administração do anticorpo recombinante ou da composição farmacêutica ao indivíduo. Em certas modalidades, o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão. Em certas modalidades, o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão. Em certas modalidades, um método de preparação de um tratamento de câncer para o tratamento de um indivíduo com câncer compreende a mistura de um carreador farmaceuticamente aceitável e do anticorpo recombinante.

[00034] Em um certo aspecto, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende: a) uma VH-CDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH); b) uma VH-CDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG); c) uma VH-CDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos

apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF), d) uma VL-CDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), e) uma VL-CDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES); e f) uma VL-CDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT); em que o resíduo de cisteína do ID. DE SEQ. N°: 15 é qualquer aminoácido, exceto tirosina, triptofano, histidina, lisina ou arginina. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é humanizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é desimunizado. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante é um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um *nanobody*. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante bloqueia a ligação de LIF humano à gp130 humana. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante está incluído em uma composição farmacêutica que compreende o anticorpo recombinante e um carreador farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, o anticorpo recombinante ou a composição farmacêutica é para uso em um método de tratamento de câncer. Em certas modalidades, um método de tratamento de câncer em um indivíduo compreende a administração do anticorpo recombinante ou da composição farmacêutica ao indivíduo. Em

certas modalidades, o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão. Em certas modalidades, o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão. Em certas modalidades, um método de preparação de um tratamento de câncer para o tratamento de um indivíduo com câncer compreende a mistura de um carreador farmaceuticamente aceitável e do anticorpo recombinante.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00035] A **Fig. 1** retrata um *Western blot* que mostra a inibição da fosforilação de STAT3 induzida por LIF de diferentes anticorpos humanizados anti-LIF.

[00036] As **Fig. 2A e 2B** retratam um *Western blot* que mostra a inibição da fosforilação de STAT3 induzida por anticorpo para LIF humanizado e parental 5D8.

[00037] A **Fig. 3A** mostra uma IC₅₀ para inibição de LIF em células U-251 usando o anticorpo h5D8.

[00038] A **Fig. 3B** mostra curvas de dose IC₅₀-resposta representativas da inibição por r5D8 e h5D8-1 de pSTAT3 sob condições endógenas estimulação de LIF. São mostradas as curvas representativas (n = 1 h5D8, n = 2 r5D8). Veja as Figuras em Anexo 2, 3, 4 para todas as curvas de dose IC₅₀ e controles.

[00039] A **Fig. 4** retrata um *Western blot* que mostra a inibição da fosforilação de STAT3 induzida por LIF de diferentes anticorpos monoclonais descritos nessa revelação.

[00040] A **Fig. 5** retrata a coloração imunoistoquímica e quantificação da expressão de LIF em tumores de glioblastoma multiforme (GBM), NSCLC (carcinoma de pulmão de célula não-

pequena), câncer ovariano e câncer cólon-retal de pacientes humanos. Barras representam média +/- SEM.

[00041] A **Fig. 6** é um gráfico que mostra um experimento realizado em um modelo em camundongo de câncer de pulmão de célula não-pequena usando o anticorpo 5D8 humanizado.

[00042] A **Fig. 7A** mostra o efeito de r5D8 sobre a inibição de células U251 em um modelo ortotópico em camundongo da quantificação de GBM mostrada no dia 26.

[00043] A **Fig. 7B** mostra dados de camundongos inoculados com células de GBM humano U251 que expressam luciferase e depois tratados com 100, 200 ou 300 µg de h5D8 ou veículo duas vezes por semana. O tamanho do tumor foi determinado por bioluminescência (Xenogen IVIS Spectrum) no dia 7. O gráfico mostra medições individuais do tumor com barras horizontais indicando média ± SEM. A significância estatística foi calculada usando o teste-U de Mann-Whitney não paramétrico, não pareado.

[00044] A **Fig. 8A** mostra o efeito de r5D8 sobre a inibição do crescimento de células de câncer ovariano em um modelo em camundongo singêntico.

[00045] A **Fig. 8B** mostra as medições individuais de tumores no dia 25.

[00046] A **Fig. 8C** ilustra que h5D8 mostra uma redução significante no crescimento tumoral quando administrado a 200 µg/camundongo duas vezes por semana ($p<0,05$). Os símbolos são média + SEM, significância estatística comparada com veículo (com teste-U de Mann-Whitney não paramétrico, não pareado).

[00047] A **Fig. 9A** mostra o efeito de r5D8 sobre a inibição do crescimento de células de câncer cólon-retal em um modelo

em camundongo singênico.

[00048] A **Fig. 9B** mostra as medições individuais de tumores no dia 17.

[00049] A **Fig. 10A** mostra a redução da infiltração de macrófagos aos locais de tumor em um modelo ortotópico em camundongo de GBM com uma imagem representativa e quantificação de células CCL22+.

[00050] A **Fig. 10B** mostra a redução de infiltração de macrófagos em um modelo organotípico de cultura de fatia tecido humano.

[00051] A **Fig. 10C** mostra a redução da infiltração de macrófagos aos locais de tumor em um modelo em camundongo singênico de câncer ovariano com uma imagem representativa e quantificação de células CCL22+.

[00052] A **Fig. 10D** mostra a redução da infiltração de macrófagos aos locais de tumor em um modelo em camundongo singênico de câncer cólon-retal com uma imagem representativa e quantificação de células CCL22+.

[00053] A **Fig. 11A** mostra aumentos em células efetoras não mielóides em um modelo em camundongo singênico de câncer ovariano após tratamento com r5D8.

[00054] A **Fig. 11B** mostra aumentos em células efetoras não mielóides em um modelo em camundongo singênico de câncer cólon-retal após tratamento com r5D8.

[00055] A **Fig. 11C** mostra diminuições na percentagem de células T_{REG} CD4+ em um modelo em camundongo de câncer NSCLC após tratamento com r5D8.

[00056] A **Fig. 12** mostra dados de camundongos que abrigam tumores CT26 tratados duas vezes por semana com PBS (controle) ou r5D8 administrado por via intraperitoneal na presença ou

ausência de anticorpos depleteiros anti-CD4 e anti-CD8. O gráfico mostra medições individuais do tumor em d13 expressas como volume médio do tumor + SEM. As diferenças estatísticas entre grupos foram determinadas por teste-U de Mann-Whitney não paramétrico, não pareado. R5D8 inibiu o crescimento de tumores CT26 ($*p<0,05$). A inibição do crescimento tumoral por r5D8 era significantemente reduzida na presença de anticorpos depleteiros anti-CD4 e anti-CD8 ($****p<0,0001$).

[00057] A **Fig. 13A** ilustra a visão geral da estrutura cocristal de Fab de h5D8 em complexo com LIF. O sítio de interação com gp130 está mapeado na superfície de LIF (sombreado escuro).

[00058] A **Fig. 13B** ilustra interações detalhadas entre LIF e h5D8, mostrando resíduos que formam pontes de sal e resíduos de h5D8 com áreas de superfície sepultadas maiores do que 100 Å².

[00059] A **Fig. 14A** ilustra a superposição das cinco estruturas cristais de Fab de h5D8 e indica um alto grau de similaridade, apesar de serem cristalizadas em condições químicas diferentes.

[00060] A **Fig. 14B** ilustra uma rede extensa de interações de van der Waals mediadas por Cys100 não pareada. Esse resíduo é bem ordenado, participa na modelagem das conformações de HCDR1 e HCDR3 e não está envolvido em embaralhamento indesejado de dissulfeto. As distâncias entre resíduos são mostradas como linhas tracejadas e rotuladas.

[00061] A **Fig. 15A** ilustra a ligação de mutantes de C100 de h5D8 ao LIF humano por ELISA.

[00062] A **Fig. 15B** ilustra a ligação de mutantes de C100 de h5D8 ao LIF de camundongo por ELISA.

[00063] A **Fig. 16A** ilustra que h5D8 não bloqueia a ligação entre LIF e LIFR por Octet. Ligação sequencial de h5D8 ao LIF seguido por LIFR.

[00064] As **Fig. 16B e 16C** ilustram análise por ELISA de ligação de complexos LIF/mAb ao LIFR imobilizado ou gp130. Sinais de anticorpos anti-IgG espécie-específicos conjugados à peroxidase (anti-humanos para (-) e h5D8, anti-rato para r5d8 e B09) que detectam a porção de anticorpo da ligação de complexos mAb/LIF a placas revestidas com LIFR imobilizado (**Fig. 16B**) ou gp130 (**Fig. 16C**).

[00065] As **Fig. 17A e 17B** ilustram a expressão de mRNA de LIF (**Fig. 16A**) ou LIFR (**Fig. 16B**) em 72 tecidos humanos diferentes.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Algumas definições

[00066] Salvo disposição em contrário, todos os termos técnicos usados nesse relatório descritivo possuem os mesmos significados como comumente subentendidos por aqueles técnicos no assunto à qual essa invenção pertence. Como usadas nesse relatório descritivo e nas reivindicações em anexo, as formas no singular "a", "o", "uma" e "um" incluem referências no plural, salvo o contexto determine claramente em contrário. Qualquer referência a "ou" nesse relatório descritivo visa englobar "e/ou", salvo indicação em contrário.

[00067] Como usado nesse relatório descritivo, salvo indicação em contrário, o termo "cerca de" se refere a uma quantidade que está perto da quantidade estabelecida, por exemplo, por 10%, 5% ou 1%.

[00068] Como usados nesse relatório descritivo, os termos

"pessoa", "indivíduo" e "paciente" são usados de forma intercambiável e incluem humanos diagnosticados ou suspeitos de sofrerem de um tumor, um câncer ou outras neoplasias.

[00069] Como usado nesse relatório descritivo, salvo indicação em contrário, o termo "anticorpo" inclui fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos, ou seja, fragmentos de anticorpo que retêm a habilidade para se ligar especificamente ao antígeno ligado pelo anticorpo de comprimento total, por exemplo, fragmentos que retêm uma ou mais regiões CDR. Exemplos de fragmentos de anticorpo incluem, sem limitação, fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ e Fv; *diabodies*; anticorpos lineares; anticorpos de cadeia pesada, moléculas de anticorpo de cadeia única, por exemplo, fragmentos da região variável de cadeia única (scFv), *nanobodies* e anticorpos multiespecíficos formados por fragmentos de anticorpo com especificidades separadas, por exemplo, um anticorpo biespecífico. Em certas modalidades, os anticorpos são humanizados de modo a reduzir a resposta imune do indivíduo ao anticorpo. Por exemplo, os anticorpos podem ser quiméricos, por exemplo, região variável não humana com região constante humana, ou com CDR enxertada, por exemplo, regiões CDR não humanas com sequências *framework* da região constante e da região variável humanas. Em certas modalidades, os anticorpos são desmunizados após humanização. A desmunização envolve a remoção ou mutação de um ou mais epitopos de célula T na região constante do anticorpo. Em certas modalidades, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo são monoclonais. Como usado nesse relatório descritivo, um "anticorpo recombinante" é um anticorpo que comprehende uma sequência de aminoácidos derivada de duas

espécies diferentes ou, de duas fontes diferentes, e inclui moléculas sintéticas, por exemplo, um anticorpo que comprehende uma CDR não humana e uma *framework* ou região constante humana. Em certas modalidades, os anticorpos recombinantes da presente invenção são produzidos a partir de uma molécula de DNA recombinante ou sintetizada.

[00070] Os termos "câncer" e "tumor" estão relacionados à condição fisiológica em mamíferos caracterizada por crescimento celular desregulado. O câncer é uma classe de doenças nas quais um grupo de células exibe crescimento descontrolado ou crescimento indesejado. As células de câncer também podem se disseminar para outras localizações, o que pode levar à formação de metástases. A disseminação de células de câncer no corpo pode ocorrer, por exemplo, pela linfa ou pelo sangue. O crescimento descontrolado, a intrusão e a formação de metástases também são denominadas propriedades malignas dos cânceres. Essas propriedades malignas diferenciam os cânceres de tumores benignos, que tipicamente não invadem ou metastizam.

[00071] O percentual de identidade de sequência (%) com relação a uma sequência de polipeptídeos ou de anticorpo de referência é a percentagem de resíduos de aminoácidos em uma sequência candidata que são idênticos aos resíduos de aminoácidos na sequência de polipeptídeos ou de anticorpo de referência, após alinhamento das sequências e introdução de lacunas (*gaps*), se necessário, para obter o percentual máximo de identidade de sequência, e não considerando quaisquer substituições conservativas como parte da identidade de sequência. O alinhamento para fins de determinação da identidade percentual de sequência de aminoácidos pode ser

obtido de várias formas que são conhecidas, por exemplo, usando programas de computador disponíveis publicamente como, por exemplo, os softwares BLAST, BLAST-2 ALIGN ou Megalign (DNASTAR). Podem ser determinados parâmetros apropriados para o alinhamento de sequências, incluindo algoritmos necessários para obter alinhamento máximo ao longo do comprimento total das sequências que estão sendo comparadas. Para os objetivos desse relatório descritivo, no entanto, os valores do % de identidade de sequência de aminoácidos são gerados usando o programa de computador de comparação de sequências ALIGN-2. O programa de computador de comparação de sequências ALIGN-2 foi escrito por Genentech, Inc., e o código-fonte foi depositado com documentação do usuário no "U.S. Copyright Office", Washington D.C., 20559, onde está registrado sob o "U.S. Copyright Registration" Nº TXU510087. O programa ALIGN-2 está disponível publicamente por Genentech, Inc., South San Francisco, Calif., ou pode ser compilado a partir do código-fonte. O programa ALIGN-2 deve ser compilado para uso em um sistema operacional UNIX, incluindo UNIX digital V4.0D. Todos os parâmetros de comparação de sequências são configurados pelo programa ALIGN-2 e não variam.

[00072] Em situações nas quais ALIGN-2 é empregado para comparações de sequências de aminoácidos, o % de identidade de sequência de aminoácidos de certa sequência de aminoácidos A para, com ou contra certa sequência de aminoácidos B (que pode alternativamente ser denominada certa sequência de aminoácidos A que possui ou compreende um certo % de identidade de sequência de aminoácidos para, com ou contra certa sequência de aminoácidos B) é calculado da seguinte

forma: 100 vezes a fração X/Y, em que X é o número de resíduos de aminoácidos pontuados como combinações idênticas pelo programa de alinhamento de sequências ALIGN-2 naquele alinhamento do programa de A e B, e em que Y é o número total de resíduos de aminoácidos em B. Será observado que quando o comprimento da sequência de aminoácidos A não é igual ao comprimento da sequência de aminoácidos B, o % de identidade de sequência de aminoácidos de A para B não será igual ao % de identidade de sequência de aminoácidos de B para A. Salvo indicação em contrário, todos os valores do % de identidade de sequência de aminoácidos usados nesse relatório descritivo são obtidos como descrito em no parágrafo imediatamente precedente usando o programa de computador ALIGN-2.

[00073] O termo "epitopo" inclui qualquer determinante capaz de ser ligado por uma proteína de ligação ao antígeno, por exemplo, um anticorpo. Um epitopo é uma região de um antígeno que é ligada por uma proteína de ligação ao antígeno que visa aquele antígeno e, quando o antígeno é uma proteína, inclui aminoácidos específicos que contactam diretamente a proteína de ligação ao antígeno. Mais frequentemente, epitopos residem em proteínas, mas, em alguns casos, podem residir em outros tipos de moléculas, por exemplo, sacarídeos ou lipídeos. Determinantes de epitopo podem incluir agrupamentos de moléculas de superfície quimicamente ativos como, por exemplo, aminoácidos, cadeias laterais de açúcar, grupos fosforil ou sulfonil, e podem ter características estruturais tridimensionais específicas, e/ou características de carga específicas. Geralmente, anticorpos específicos para um antígeno-alvo particular reconhecerão

preferencialmente um epitopo no antígeno-alvo em uma mistura complexa de proteínas e/ou macromoléculas.

Atributos estruturais dos anticorpos descritos nesse relatório descritivo

[00074] Uma região determinante de complementaridade ("CDR") é uma parte de uma região variável de imunoglobulina (anticorpo) que é primariamente responsável pela especificidade de ligação ao antígeno do anticorpo. Regiões CDR são altamente variáveis de um anticorpo para o seguinte, até mesmo quando o anticorpo se liga especificamente ao mesmo alvo ou epitopo. Uma região variável da cadeia pesada compreende três regiões CDR, abreviadas VH-CDR1, VH-CDR2 e VH-CDR3; e uma região variável da cadeia leve compreende três regiões CDR, abreviadas VL-CDR1, VL-CDR2 e VL-CDR3. Essas regiões CDR são ordenadas consecutivamente na região variável, com a CDR1 sendo a mais próxima ao terminal-N e a CDR3 sendo a mais próxima ao terminal-C. Intercaladas entre as CDRs estão as regiões *framework*, que contribuem para a estrutura e exibem bem menos variabilidade do que as regiões CDR. Uma região variável da cadeia pesada compreende quatro regiões *framework*, abreviadas VH-FR1, VH-FR2, VH-FR3 e VH-FR4; e uma região variável da cadeia leve compreende quatro regiões *framework*, abreviadas VL-FR1, VL-FR2, VL-FR3 e VL-FR4. Anticorpos bivalentes de tamanho normal completos que compreendem duas cadeias pesadas e leves compreenderão: 12 CDRs, com três CDRs da cadeia pesada únicas e três CDRs da cadeia leve únicas; 16 regiões FR, com quatro regiões FR da cadeia pesada únicas e quatro regiões FR da cadeia leve únicas. Em certas modalidades, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo compreendem minimamente três CDRs da

cadeia pesada. Em certas modalidades, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo compreendem minimamente três CDRs da cadeia leve. Em certas modalidades, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo compreendem minimamente três CDRs da cadeia pesada e três CDRs da cadeia leve. Os limites precisos da sequência de aminoácidos de certa CDR ou FR podem ser prontamente determinados usando qualquer um entre diversos esquemas bem conhecidos, incluindo aqueles descritos por Kabat *e cols.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5^a Edição, "Public Health Service", "National Institutes of Health", Bethesda, MD (esquema de numeração de "Kabat"); Al-Lazikani *e cols.*, (1997) *JMB* 273, 927-948 (esquema de numeração de "Chothia"); MacCallum *e cols.*, *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996), "Antibody-Antigen Interactions: Contact Analysis and Biding Site Topography", (esquema de numeração de "Contact"); Lefranc M.P. *e cols.*, "IMGT Unique Numbering for Immunoglobulin and T Cell Receptor Variable Domains and Ig Superfamily V-like Domains", *Dev. Comp. Immunol.*, janeiro de 2003; 27 (1): 55-77 (esquema de numeração de "IMGT"); e Honegger A. e Plückthun A., "Yet Another Numbering Scheme for Immunoglobulin Variable Domains: an Automatic Modeling and Analysis Tool", *J. Mol. Biol.*, 8 de junho de 2001; 309 (3): 657-70, (esquema de numeração de "Aho"). CDRs são identificadas nesse relatório descritivo a partir de sequências variáveis fornecidas usando diferentes sistemas de numeração, nesse relatório descritivo com o sistema de numeração de Kabat, de IMGT, de Chothia, ou qualquer combinação dos três. Os limites de certa CDR ou FR podem variar dependendo do esquema usado para identificação. Por

exemplo, o esquema de Kabat se baseia em alinhamentos estruturais, enquanto o esquema de Chothia se baseia na informação estrutural. A numeração tanto para o esquema de Kabat quanto para o esquema de Chothia se baseia nos comprimentos de sequência da região de anticorpo mais comuns, com inserções acomodadas por letras de inserção, por exemplo, "30a", e deleções que aparecem em alguns anticorpos. Os dois esquemas colocam certas inserções e deleções ("indéis") em posições diferentes, resultando em numeração diferencial. O esquema de Contact se baseia em análise de estruturas cristais complexas e é similar em muitos aspectos ao esquema de numeração de Chothia.

[00075] O termo "região variável" ou "domínio variável" se refere ao domínio de uma cadeia pesada ou leve de anticorpo que está envolvido na ligação do anticorpo ao antígeno. Os domínios variáveis da cadeia pesada e cadeia leve (VH e VL, respectivamente) de um anticorpo nativo geralmente possuem estruturas similares, com cada domínio compreendendo quatro regiões *framework* (FRs) conservadas e três CDRs (veja, por exemplo, Kindt *e cols.* Kuby *Immunology*, 6^a Edição,, W.H. Freeman e Co., página 91 (2007)). Um único domínio VH ou VL pode ser suficiente para conferir especificidade de ligação ao antígeno. Além disso, anticorpos que se ligam a um antígeno particular podem ser isolados usando um domínio VH ou VL de um anticorpo que se liga ao antígeno para avaliar uma biblioteca de domínios VL ou VH complementares, respectivamente (veja, por exemplo, Portolano *e cols.*, *J. Immunol.* 150: 880-887 (1993); Clarkson *e cols.*, *Nature* 352: 624-628 (1991)). Em certas modalidades, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo

compreendem regiões variáveis originárias de rato. Em certas modalidades, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo compreendem CDRs originárias de rato. Em certas modalidades, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo compreendem regiões variáveis de origem de camundongo. Em certas modalidades, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo compreendem CDRs de origem de camundongo.

[00076] Alterações (por exemplo, substituições) podem ser feitas em CDRs, por exemplo, para aumentar a afinidade do anticorpo. Essas alterações podem ser feitas em CDRs que codificam códons com uma taxa de mutação elevada durante maturação somática (veja, por exemplo, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207: 179-196 (2008)), e a variante resultante pode ser testada quanto à afinidade de ligação. A maturação da afinidade (por exemplo, usando PCR *error-prone*, embaralhamento de cadeia, randomização de CDRs ou mutagênese oligonucleotídeo-dirigida) pode ser usada para aumentar a afinidade do anticorpo (veja, por exemplo, Hoogenboom *e cols.* em *Methods in Molecular Biology* 178: 1-37 (2001)). Resíduos de CDR envolvidos na ligação ao antígeno podem ser especificamente identificados, por exemplo, usando mutagênese por varredura de alanina ou modelagem (veja, por exemplo, Cunningham and Wells *Science*, 244: 1.081-1.085 (1989)). CDR-H3 e CDR-L3, em particular, são frequentemente visadas. Alternativamente, ou adicionalmente, uma estrutura cristal de um complexo antígeno-anticorpo é analisada para identificar pontos de contato entre o anticorpo e o antígeno. Alguns resíduos de contato e resíduos vizinhos podem ser visados ou eliminados como candidatos para substituição.

Variantes podem ser avaliadas para determinar se elas contêm as propriedades desejadas.

[00077] Em certas modalidades, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo compreendem uma região constante, além de uma região variável. A região constante da cadeia pesada (C_H) compreende quatro domínios abreviados C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} e C_{H4} , localizados na extremidade do terminal-C do polipeptídeo completo da cadeia pesada, terminal-C em relação à região variável. A região constante da cadeia leve (C_L) é bem menor que a C_H e está localizada na extremidade do terminal-C do polipeptídeo completo da cadeia leve, terminal-C em relação à região variável. A região constante é altamente conservada e compreende isótipos diferentes que estão associados com funções e propriedades ligeiramente diferentes. Em certas modalidades, a região constante é dispensável para a ligação do antícorpo a um antígeno-alvo. Em certas modalidades, as regiões constantes do antícorpo, tanto cadeias pesadas quanto leves, são dispensáveis para ligação do antícorpo. Em certas modalidades, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo não possuem uma ou mais de uma região constante da cadeia leve, região constante da cadeia pesada, ou ambas. A maioria dos anticorpos monoclonais é de um isótipo de IgG; que é ainda dividido em quatro subclasses IgG₁, IgG₂, IgG₃ e IgG₄. Em certas modalidades, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo compreendem qualquer subclasse de IgG. Em certas modalidades, a subclasse de IgG compreende IgG₁. Em certas modalidades, a subclasse de IgG compreende IgG₂. Em certas modalidades, a subclasse de IgG compreende IgG₃. Em certas modalidades, a subclasse de IgG compreende IgG₄.

[00078] Anticorpos compreendem uma região cristalizável do fragmento (região Fc) que é responsável pela ligação ao complemento e receptores Fc. A região Fc compreende as regiões C_H2, C_H3 e C_H4 da molécula de anticorpo. A região Fc de um anticorpo é responsável por ativação de complemento e citotoxicidade celular anticorpo-dependente (ADCC). A região Fc também contribui para a meia-vida sérica de um anticorpo. Em certas modalidades, a região Fc dos anticorpos descritos nesse relatório descritivo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que promovem lise celular mediada por complemento. Em certas modalidades, a região Fc de anticorpos descritos nesse relatório descritivo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que promovem ADCC. Em certas modalidades, a região Fc de anticorpos descritos nesse relatório descritivo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que reduzem a lise celular mediada por complemento. Em certas modalidades, a região Fc de anticorpos descritos nesse relatório descritivo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que aumentam a ligação do anticorpo a um receptor Fc. Em certas modalidades, o receptor Fc compreende Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIA (CD32), Fc γ RIIIA (CD16a), Fc γ RIIIB (CD16b), ou qualquer combinação destes. Em certas modalidades, a região Fc dos anticorpos descritos nesse relatório descritivo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que aumentam a meia-vida sérica do anticorpo. Em certas modalidades, as (uma ou mais) substituições de aminoácidos que aumentam a meia-vida sérica do anticorpo aumentam a afinidade do anticorpo para o receptor Fc neonatal (FcRn).

[00079] Em algumas modalidades, os anticorpos dessa

revelação são variantes que possuem algumas das funções efetoras, mas nem todas, o que os torna candidatos desejáveis para aplicações nas quais a meia-vida do anticorpo *in vivo* é importante, embora certas funções efetoras (por exemplo, complemento e ADCC) sejam desnecessárias ou deletérias. Ensaios de citotoxicidade *in vitro* e/ou *in vivo* podem ser realizados para confirmar a redução/depleção de atividades de CDC e/ou ADCC. Por exemplo, ensaios de ligação ao receptor Fc (FcR) podem ser realizados para assegurar que o anticorpo não possui ligação ao FcγR (e, dessa forma, não possui atividade de ADCC), mas retém a habilidade de ligação ao FcRn. Exemplos não limitantes de ensaios *in vitro* para avaliar a atividade de ADCC de uma molécula de interesse são descritos nas Patentes U.S. Nº 5.500.362 e 5.821.337. Alternativamente, podem ser empregados métodos de ensaios não radioativos (por exemplo, ensaios não radioativos de citotoxicidade ACTI™ e CytoTox 96®). Células efetoras úteis para esses ensaios incluem células mononucleares do sangue periférico (PBMC), monócitos, macrófagos, e células *Natural Killer* (NK).

[00080] Anticorpos podem ter meias-vidas aumentadas e ligação aumentada ao receptor Fc neonatal (FcRn) (veja, por exemplo, US 2005/0014934). Esses anticorpos podem compreender uma região Fc com uma ou mais substituições presentes que aumentam a ligação da região Fc ao FcRn, e incluem aquelas com substituições em um ou mais dos resíduos da região Fc: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 ou 434 de acordo com o sistema de numeração de EU (veja, por exemplo, a Patente U.S. Nº 7.371.826). Outros exemplos de

variantes da região Fc também são contemplados (veja, por exemplo, Duncan & Winter, *Nature* 322: 738-40 (1988); Patentes U.S. N°s 5.648.260 e 5.624.821; e WO 94/29351).

[00081] Anticorpos úteis na clínica são frequentemente "humanizados" para reduzir a imunogenicidade em indivíduos humanos. Anticorpos humanizados aumentam a segurança e a eficácia da terapia com anticorpo monoclonal. Um método comum de humanização é produzir um anticorpo monoclonal em qualquer animal adequado (por exemplo, camundongo, rato, hamster) e substituir a região constante com uma região constante humana, anticorpos modificados geneticamente dessa forma são denominados "quiméricos". Outro método comum é "enxerto de CDR", que substitui as V-FRs não humanas com V-FRs humanas. No método de enxerto de CDR, todos os resíduos, exceto a região CDR, são de origem humana. Em certas modalidades, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo são humanizados. Em certas modalidades, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo são quiméricos. Em certas modalidades, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo são com CDR enxertada.

[00082] A humanização geralmente reduz ou possui pouco efeito sobre a afinidade global do anticorpo. São descritos nesse relatório descritivo anticorpos que possuem inesperadamente afinidade maior para seu alvo após humanização. Em certas modalidades, a humanização aumenta a afinidade para o anticorpo por 10%. Em certas modalidades, a humanização aumenta a afinidade para o anticorpo por 25%. Em certas modalidades, a humanização aumenta a afinidade para o anticorpo por 35%. Em certas modalidades, a humanização aumenta a afinidade para o anticorpo por 50%. Em

certas modalidades, a humanização aumenta a afinidade para o anticorpo por 60%. Em certas modalidades, a humanização aumenta a afinidade para o anticorpo por 75%. Em certas modalidades, a humanização aumenta a afinidade para o anticorpo por 100%. A afinidade é medida adequadamente usando ressonância de plásmon de superfície (SPR). Em certas modalidades, a afinidade é medida usando LIF humano glicosilado. Em certas modalidades, o LIF humano glicosilado é imobilizado à superfície do chip de SPR. Em certas modalidades, o anticorpo se liga com uma K_D de menos do que cerca de 300 nanomolar, 200 nanomolar, 150 nanomolar, 125 nanomolar 100 nanomolar, 90 nanomolar, 80 nanomolar, 70 nanomolar, 60 nanomolar, 50 nanomolar, 40 nanomolar, ou menos.

Novos anticorpos da presente revelação

[00083] Os anticorpos descritos nesse relatório descritivo foram gerados por ratos e camundongos imunizados com DNA que codifica LIF humano.

[00084] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma VH-CDR1 apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 1-7 ou 33, uma VH-CDR2 apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 9-13 ou 35, e uma VH-CDR3 apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 15-19 ou 37. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma VL-CDR1 apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 21-23 ou 39, uma VL-CDR2 apresentada nos IDS. DE SEQ. N^{os}: 25-27 ou 41, e uma VL-CDR3 apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 29, 30, 43. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um

anticorpo que se liga especificamente ao LIF que comprehende uma VH-CDR1 apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 1-7 ou 33, uma VH-CDR2 apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 9-13 ou 35, e uma VH-CDR3 apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 15-19 ou 37, uma VL-CDR1 apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 21-23 ou 39, uma VL-CDR2 apresentada nos IDS. DE SEQ. N^os: 25-27 ou 41, e uma VL-CDR3 apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 29, 30, 43. Em certas modalidades, o anticorpo se liga especificamente ao LIF humano.

[00085] Em certas modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF comprehende uma ou mais regiões *framework* da cadeia pesada humana que comprehendem: uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 44-47, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 48-49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 50-52 ou uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 da região pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 53-55. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana comprehendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE

SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54. Em certas modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF comprehende uma ou mais regiões *framework* da cadeia leve humana que comprehendem: uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 56-59, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 60-63, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 64-67, ou uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 68-70. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia leve humana comprehendem uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à

sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana e as (uma ou mais) regiões da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, 90% ou 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos 80%, 90% ou 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos 80%, 90% ou 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas

modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF comprehende uma ou mais regiões *framework* da cadeia pesada humana que comprehendem: uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 44-47, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 48-49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 50-52 ou uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 da região idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 53-55. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana comprehendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54. Em certas modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF comprehende uma ou mais regiões *framework* da cadeia leve humana que comprehendem: uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 56-59, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 60-63, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s:

64-67, ou uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 68-70. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 68. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana e as (uma ou mais) regiões da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 68. Em certas modalidades, o

anticorpo se liga especificamente ao LIF humano.

5D8

[00086] Os anticorpos descritos nesse relatório descritivo foram gerados por ratos e camundongos imunizados com DNA que codifica LIF humano. Um anticorpo desse tipo (5D8) foi clonado e sequenciado e compreende CDRs (usando a combinação dos métodos de numeração de CDR de Kabat e IMGT) com as seguintes sequências de aminoácidos: uma VH-CDR1 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), uma VH-CDR2 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG), uma VH-CDR3 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF), uma VL-CDR1 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), uma VL-CDR2 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES) e uma VL-CDR3 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT).

[00087] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma VH-CDR1 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), uma VH-CDR2 pelo menos 80%, 90% ou 95% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG) e uma VH-CDR3 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF). Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma VL-CDR1 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), uma VL-CDR2 pelo menos 80% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES) e uma VL-CDR3 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Em certas modalidades, é

descrito nesse relatório descriptivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma VH-CDR1 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), uma VH-CDR2 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG), uma VH-CDR3 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF), uma VL-CDR1 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), uma VL-CDR2 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES) e uma VL-CDR3 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Certas substituições de aminoácidos conservativas são previstas nas sequências de aminoácidos das CDRs dessa revelação. Em certas modalidades, o anticorpo compreende CDRs que diferem da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 1, 9, 15, 21, 25 e 29 por 1, 2, 3 ou 4 aminoácidos. Em certas modalidades, o anticorpo compreende CDRs que diferem da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 1, 9, 15, 21, 25 e 29 por 1, 2, 3 ou 4 aminoácidos e não afeta a afinidade de ligação por mais do que 10%, 20% ou 30%. Em certas modalidades, anticorpos que se ligam especificamente ao LIF compreendem uma ou mais regiões *framework* da cadeia pesada humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 44-47, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 48-49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 50-52 ou uma sequência de aminoácidos da

VH-FR4 da região pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 53-55. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 54. Em certas modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF compreende uma ou mais regiões *framework* da cadeia leve humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 56-59, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 60-63, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 64-67, ou uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos

apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 68-70. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana e as (uma ou mais) regiões da cadeia leve humana compreendem, todas, uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de

90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o anticorpo se liga especificamente ao LIF humano. Em certas modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF comprehende uma ou mais regiões *framework* da cadeia pesada humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 44-47, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 48-49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 50-52 ou uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 da região idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 53-55. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54. Em certas

modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF comprehende uma ou mais regiões *framework* da cadeia leve humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 56-59, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 60-63, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 64-67, ou uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 68-70. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana e as (uma ou mais) regiões da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos

apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o anticorpo se liga especificamente ao LIF humano.

[00088] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma sequência de aminoácidos da VH-CDR1 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), uma sequência de aminoácidos da VH-CDR2 pelo menos 80%, 90% ou 95% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG) e uma sequência de aminoácidos da VH-CDR3 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 95 (TSWEWDLDF). Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma sequência de aminoácidos da VL-CDR1 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), uma sequência de aminoácidos da VL-CDR2 pelo menos 80% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES) e uma sequência de aminoácidos da VL-CDR3 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma sequência de

aminoácidos da VH-CDR1 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), uma sequência de aminoácidos da VH-CDR2 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG), uma sequência de aminoácidos da VH-CDR3 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 95 (TSWEWDLDF), uma sequência de aminoácidos da VL-CDR1 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), uma sequência de aminoácidos da VL-CDR2 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES) e uma sequência de aminoácidos da VL-CDR3 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Certas substituições de aminoácidos conservativas são previstas nas sequências de aminoácidos das CDRs dessa revelação. Em certas modalidades, o anticorpo comprehende CDRs que diferem da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 1, 9, 95, 21, 25 e 29 por 1, 2, 3 ou 4 aminoácidos. Em certas modalidades, o anticorpo comprehende CDRs que diferem da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 1, 9, 95, 21, 25 e 29 por 1, 2, 3 ou 4 aminoácidos e não afeta a afinidade de ligação por mais do que 10%, 20% ou 30%. Em certas modalidades, anticorpos que se ligam especificamente ao LIF comprehendem uma ou mais regiões *framework* da cadeia pesada humana que comprehendem: uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 44-47, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 48-49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos

IDS. DE SEQ. N^{os}: 50-52 ou uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 da região pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 53-55. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54. Em certas modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF compreende uma ou mais regiões *framework* da cadeia leve humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 56-59, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 60-63, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 64-67, ou uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%

ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°: 68-70. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana e as (uma ou mais) regiões da cadeia leve humana compreendem, todas, uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência

de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o anticorpo se liga especificamente ao LIF humano. Em certas modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF comprehende uma ou mais regiões *framework* da cadeia pesada humana que comprehendem: uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 44-47, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 48-49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 50-52 ou uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 da região idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 53-55. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana comprehendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 idêntica à sequência de

aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54. Em certas modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF comprehende uma ou mais regiões *framework* da cadeia leve humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 56-59, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 60-63, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 64-67, ou uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 68-70. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana e as (uma ou mais) regiões da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de

aminoácidos da VH-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o anticorpo se liga especificamente ao LIF humano.

[00089] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma região variável da cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 71, 72, e 74. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma região variável da cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 71, 72, e 74. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma região variável da cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS.

DE SEQ. N^os: 75-78. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma região variável da cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 75-78. Em certas modalidades, o anticorpo se liga especificamente ao LIF humano.

[00090] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma região variável da cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 72; e uma região variável da cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 76. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma região variável da cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 72; e uma região variável da cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 76.

[00091] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma região variável da cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%,

cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 96; e uma região variável da cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma região variável da cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 96; e uma região variável da cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76.

[00092] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 79-82; e uma cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 83-86. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 79-82; e uma cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em

qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nós: 83-86. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nós: 87-90; e uma cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nós: 91-94. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nós: 87-90; e uma cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nós: 91-94.

[00093] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 80; e uma cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 84. Em certas modalidades, é descrito nesse

relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 80; e uma cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 84. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 88; e uma cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 92. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 88; e uma cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 92. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 88; e uma cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca

de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 97. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma cadeia pesada humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 88; e uma cadeia leve humanizada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 97.

[00094] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende: uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 2; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 10; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15; uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 22; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 26; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29.

[00095] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga

especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende: uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 3; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 16; uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29.

[00096] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende: uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 3; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 10; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 16; uma região determinante de complementaridade

da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 22; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 26; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29.

10G7

[00097] Outro anticorpo clonado e sequenciado a partir de uma imunização de rato (10G7) comprehende CDRs (usando a combinação dos métodos de numeração de CDR de Kabat e IMGT) com as seguintes sequências de aminoácidos: uma VH-CDR1 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 4 (GFTFSNAWMH), uma VH-CDR2 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 11 (QIKDKSDNYATYYAESVKG), uma VH-CDR3 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 17 (TCWEWYLDL), uma VL-CDR1 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), uma VL-CDR2 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES) e uma VL-CDR3 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT).

[00098] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que comprehende uma VH-CDR1 que comprehende uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 4 (GFTFSNAWMH), uma VH-CDR2 que comprehende uma sequência de aminoácidos pelo menos 80%, 90% ou 95% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 11 (QIKDKSDNYATYYAESVKG) e uma VH-CDR3 que comprehende uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 17 (TCWEWYLDL). Em

certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma VL-CDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLDSDGHTYLN), uma VL-CDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES) e uma VL-CDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma VH-CDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 4 (GFTFSNAWMH), uma VH-CDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 11 (QIKDKSDNYATYYAESVKG), uma VH-CDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 17 (TCWEWYLDL), uma VL-CDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLDSDGHTYLN), uma VL-CDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES) e uma VL-CDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT). Certas substituições de aminoácidos conservativas são previstas nas sequências de aminoácidos das CDRs dessa revelação. Em certas modalidades, o anticorpo compreende sequências de aminoácidos de CDR que diferem da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 4, 11, 17, 21, 25 e 29 por 1, 2, 3 ou 4 aminoácidos. Em certas modalidades, o anticorpo compreende sequências de

aminoácidos de CDR que diferem da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 4, 11, 17, 21, 25 e 29 por 1, 2, 3 ou 4 aminoácidos e não afeta a afinidade de ligação por mais do que 10%, 20% ou 30%. Em certas modalidades, os anticorpos que se ligam especificamente ao LIF compreendem uma ou mais regiões *framework* da cadeia pesada humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 44-47, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 48-49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 50-52 ou uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 da região pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 53-55. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 50 e uma sequência

de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54. Em certas modalidades, os anticorpos que se ligam especificamente ao LIF compreendem uma ou mais regiões *framework* da cadeia leve humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 56-59, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 60-63, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 64-67, ou uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 68-70. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos

apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana e as (uma ou mais) regiões da cadeia leve humana compreendem, todas, uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o anticorpo se liga especificamente ao LIF humano. Em certas modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF compreende uma ou mais regiões *framework* da cadeia pesada

humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 44-47, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 48-49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 50-52 ou uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 da região idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 53-55. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 54. Em certas modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF compreende uma ou mais regiões *framework* da cadeia leve humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 56-59, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 60-63, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 64-67, ou uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS.

DE SEQ. N^os: 68-70. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 68. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana e as (uma ou mais) regiões da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 68. Em certas modalidades, o anticorpo se liga especificamente ao LIF humano.

6B5

[00099] Outro anticorpo clonado e sequenciado a partir de uma imunização de rato (6B5) compreende CDRs (usando o método de numeração de Kabat) com as seguintes sequências de aminoácidos: uma VH-CDR1 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 7 (SKFMY), uma VH-CDR2 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 13 (WIYPGDGDTEYNQKFSE), uma VH-CDR3 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 19 (RDYHSSHFAY), uma VL-CDR1 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 23 (RSSQSLLHNNNGNTYLS), uma VL-CDR2 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 27 (QVSNRFS) e uma VL-CDR3 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 30 (GQGTQYPYT).

[000100] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma sequência de aminoácidos da VH-CDR1 pelo menos 80% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 7 (SKFMY), uma sequência de aminoácidos da VH-CDR2 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 13 (WIYPGDGDTEYNQKFSE) e uma sequência de aminoácidos da VH-CDR3 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 19 (RDYHSSHFAY). Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma sequência de aminoácidos da VL-CDR1 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 23 (RSSQSLLHNNNGNTYLS), uma sequência de aminoácidos da VL-CDR2 pelo menos 80% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 27 (QVSNRFS) e uma sequência de aminoácidos da VL-CDR3 pelo menos 80% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 30 (GQGTQYPYT). Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende

uma sequência de aminoácidos da VH-CDR1 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 7 (SKFMY), uma sequência de aminoácidos da VH-CDR2 apresentada ID. DE SEQ. N°: 13 (WIYPGDGDTEYNQKFSE), uma sequência de aminoácidos da VH-CDR3 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 19 (RDYHSSHFAY), uma sequência de aminoácidos da VL-CDR1 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 23 (RSSQSLLHNNGNTYLS), uma sequência de aminoácidos da VL-CDR2 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 27 (QVSNRFS) e uma sequência de aminoácidos da VL-CDR3 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 30 (GQGTQYPYT). Certas substituições de aminoácidos conservativas são previstas nas sequências de aminoácidos das CDRs dessa revelação. Em certas modalidades, o anticorpo comprehende sequências de aminoácidos de CDR que diferem da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 7, 13, 19, 23, 27 e 30 por 1, 2, 3 ou 4 aminoácidos. Em certas modalidades, o anticorpo comprehende sequências de aminoácidos de CDR que diferem da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 7, 13, 19, 23, 27 e 30 por 1, 2, 3 ou 4 aminoácidos e não afeta a afinidade de ligação por mais do que 10%, 20% ou 30%. Em certas modalidades, anticorpos que se ligam especificamente ao LIF comprehendem uma ou mais regiões *framework* da cadeia pesada humana que comprehendem: uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 44-47, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 48-49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%,

cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 50-52 ou uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 da região pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 53-55. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 54. Em certas modalidades, anticorpos que se ligam especificamente ao LIF compreendem uma ou mais regiões *framework* da cadeia leve humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 56-59, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 60-63, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer

um dos IDS. DE SEQ. N^os: 64-67, ou uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 68-70. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 68. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana e as (uma ou mais) regiões da cadeia leve humana compreendem, todas, uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos

apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o anticorpo se liga especificamente ao LIF humano. Em certas modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF comprehende uma ou mais regiões *framework* da cadeia pesada humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 44-47, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 48-49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 50-52 ou uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 da região idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 53-55. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana comprehendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à

sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54. Em certas modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF comprehende uma ou mais regiões *framework* da cadeia leve humana que comprehendem: uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 56-59, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 60-63, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 64-67, ou uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 68-70. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia leve humana comprehendem uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana e as (uma ou mais) regiões da cadeia leve humana comprehendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência

de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o anticorpo se liga especificamente ao LIF humano.

9G7

[000101] Outro anticorpo clonado e sequenciado a partir de uma imunização de camundongo (9G7) compreende CDRs (usando o método de numeração de Kabat) com as seguintes sequências de aminoácidos: uma VH-CDR1 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 33 (TAGMQ), uma VH-CDR2 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 35 (WINTQSGEPQYVDDFRG), uma VH-CDR3 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 37 (WALYSEYDVMDY), uma VL-CDR1 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 39 (KASENVDSYVS), uma VL-CDR2 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 41 (GASNRYT) e uma VL-CDR3 que corresponde ao ID. DE SEQ. N°: 43 (GQSYRYPPT).

[000102] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma sequência de aminoácidos da VH-CDR1 pelo menos 80% idêntica àquela

apresentada no ID. DE SEQ. N°: 33 (TAGMQ), uma sequência de aminoácidos da VH-CDR2 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 35 (WINTQSGEPQYVDDFRG) e uma sequência de aminoácidos da VH-CDR3 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 37 (WALYSEYDVMYD). Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma sequência de aminoácidos da VL-CDR1 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 39 (KASENVDSYVS), uma sequência de aminoácidos da VL-CDR2 pelo menos 80% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 41 (GASNRYT) e uma sequência de aminoácidos da VL-CDR3 pelo menos 80% ou 90% idêntica àquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 43 (GQSYRYPPT). Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma sequência de aminoácidos da VH-CDR1 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 33 (TAGMQ), uma sequência de aminoácidos da VH-CDR2 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 35 (WINTQSGEPQYVDDFRG), uma sequência de aminoácidos da VH-CDR3 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 37 (WALYSEYDVMYD), uma sequência de aminoácidos da VL-CDR1 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 39 (KASENVDSYVS), uma sequência de aminoácidos da VL-CDR2 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 41 (GASNRYT) e uma sequência de aminoácidos da VL-CDR3 apresentada no ID. DE SEQ. N°: 43 (GQSYRYPPT). Certas substituições de aminoácidos conservativas são previstas nas sequências de aminoácidos das CDRs dessa revelação. Em certas modalidades, o anticorpo compreende sequências de aminoácidos de CDR que diferem da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS.

DE SEQ. N^{os}: 39, 41, 43, 33, 35 e 37 por 1, 2, 3 ou 4 aminoácidos. Em certas modalidades, o anticorpo comprehende sequências de aminoácidos de CDR que diferem da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 39, 41, 43, 33, 35 e 37 por 1, 2, 3 ou 4 aminoácidos e não afeta a afinidade de ligação por mais do que 10%, 20% ou 30%. Em certas modalidades, anticorpos que se ligam especificamente ao LIF comprehendem uma ou mais regiões *framework* da cadeia pesada humana que comprehendem: uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 44-47, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 48-49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 50-52 ou uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 da região pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 53-55. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana comprehendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de

80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54. Em certas modalidades, anticorpos que se ligam especificamente ao LIF compreendem uma ou mais regiões *framework* da cadeia leve humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 56-59, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 60-63, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 64-67, ou uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 68-70. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência

de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana e as (uma ou mais) regiões da cadeia leve humana compreendem, todas, uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 80%, cerca de 90% ou cerca de 95% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o anticorpo se liga especificamente ao LIF humano. Em certas

modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF comprehende uma ou mais regiões *framework* da cadeia pesada humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 44-47, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 48-49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 50-52 ou uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 da região idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 53-55. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana comprehendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54. Em certas modalidades, o anticorpo que se liga especificamente ao LIF comprehende uma ou mais regiões *framework* da cadeia leve humana que compreendem: uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 56-59, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 60-63, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s:

64-67, ou uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 68-70. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, as (uma ou mais) regiões *framework* da cadeia pesada humana e as (uma ou mais) regiões da cadeia leve humana compreendem uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68. Em certas modalidades, o

anticorpo se liga especificamente ao LIF humano.

[000103] Os anticorpos descritos nesse relatório descritivo se ligam diretamente ao LIF humano. A sequência de aminoácidos canônica de LIF humano é dada pelo ID. DE SEQ. N°: 98. Aqueles técnicos no assunto observarão que variantes naturais do ID. DE SEQ. N°: 98 são possíveis entre a população humana que podem levar a diferenças de 1, 2, 3, 4 ou 5 aminoácidos entre o ID. DE SEQ. N°: 98 e o LIF expresso por qualquer indivíduo humano específico. Espera-se que pequenas alterações que surgem em função da variação natural não dêem origem a uma cinética de ligação ou eficácia diferente no tratamento de qualquer um dos anticorpos descritos nesse relatório descritivo.

Epitopos ligados por anticorpos para LIF terapeuticamente úteis

[000104] É descrito nesse relatório descritivo um epitopo único de LIF humano que, quando ligado, inibe a atividade biológica de LIF (por exemplo, fosforilação de STAT3) e inibe o crescimento tumoral *in vivo*. O epitopo descrito nesse relatório descritivo consiste em dois trechos de aminoácidos descontínuos (do resíduo 13 até o resíduo 32 e do resíduo 120 até 138 de LIF humano), que estão presentes em dois domínios topológicos distintos (alfa-hélices A e C) da proteína do LIF humano. Essa ligação é uma combinação de interações fracas (atração de Van der Waals), médias (ligação hidrogênio) e fortes (ponte de sal). Em certas modalidades, um resíduo de contato é um resíduo em LIF que forma uma ligação hidrogênio com um resíduo em um anticorpo anti-LIF. Em certas modalidades, um resíduo de contato é um resíduo em LIF que forma uma ponte de sal com um resíduo em um anticorpo

anti-LIF. Em certas modalidades, um resíduo de contato é um resíduo em LIF que resulta em uma atração de Van der Waals com e está dentro de pelo menos 5, 4 ou 3 angstroms de um resíduo em um anticorpo anti-LIF.

[000105] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo isolado que se liga a qualquer um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, quatorze, quinze, dezesseis, dezessete, dezoito, dezenove ou vinte dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 ou H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo isolado que se liga a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 e H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo isolado que se liga a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 e H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo só se liga aos resíduos que participam com o anticorpo em interações fortes ou médias. Em certas modalidades, o anticorpo só se liga aos resíduos que participam com o anticorpo em interações fortes. Em certa modalidade, o anticorpo interage com as hélices A e C de LIF. Em certa modalidade, o anticorpo bloqueia a interação de LIF com gp130.

[000106] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que compreende CDRs com uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos

IDS. DE SEQ. N^{os}: 1, 9, 15, 21, 25 e 29 que se liga a qualquer um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, quatorze, quinze, dezesseis, dezessete, dezoito, dezenove ou vinte dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 ou H138 do ID. DE SEQ. N^o: 98. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que compreende CDRs com uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 1, 9, 15, 21, 25 e 29 que se liga a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 e H138 do ID. DE SEQ. N^o: 98. Em certas modalidades, o anticorpo só se liga aos resíduos que participam com o anticorpo em interações fortes ou médias. Em certas modalidades, o anticorpo só se liga aos resíduos que participam com o anticorpo em interações fortes.

[000107] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que compreende CDRs com uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 1, 9, 95, 21, 25 e 29 que se liga a qualquer um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, quatorze, quinze, dezesseis, dezessete, dezoito, dezenove ou vinte dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 ou H138 do ID. DE SEQ. N^o: 98. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que compreende CDRs com uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 1, 9, 95, 21, 25 e 29 que se liga a todos os seguintes

resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 e H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo só se liga aos resíduos que participam com o anticorpo em interações fortes ou médias. Em certas modalidades, o anticorpo só se liga aos resíduos que participam com o anticorpo em interações fortes.

[000108] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que compreende CDRs que diferem da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 1, 9, 15, 21, 25 e 29 por 1, 2, 3, 4 ou 5 aminoácidos e se liga a qualquer um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, quatorze, quinze, dezesseis, dezessete, dezoito, dezenove ou vinte dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 ou H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que compreende CDRs que diferem da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 1, 9, 15, 21, 25 e 29 por 1, 2, 3, 4 ou 5 aminoácidos e se liga a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 e H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo só se liga aos resíduos que participam com o anticorpo em interações fortes ou médias. Em certas modalidades, o anticorpo só se liga aos resíduos que participam com o anticorpo em interações fortes.

[000109] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que compreende CDRs que

diferem da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 1, 9, 95, 21, 25 e 29 por 1, 2, 3, 4 ou 5 aminoácidos e se liga a qualquer um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, quatorze, quinze, dezesseis, dezessete, dezoito, dezenove ou vinte dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 ou H138 do ID. DE SEQ. N^o: 98. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que compreende CDRs que diferem da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 1, 9, 95, 21, 25 e 29 por 1, 2, 3, 4 ou 5 aminoácidos e se ligam a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 e H138 do ID. DE SEQ. N^o: 98. Em certas modalidades, o anticorpo só se liga aos resíduos que participam com o anticorpo em interações fortes ou médias. Em certas modalidades, o anticorpo só se liga aos resíduos que participam com o anticorpo em interações fortes.

[000110] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma sequência de aminoácidos da região variável da cadeia pesada humanizada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 72; e uma sequência de aminoácidos da região variável da cadeia leve humanizada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 76

e se liga a qualquer um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, quatorze, quinze, dezesseis, dezessete, dezoito, dezenove ou vinte dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 ou H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma sequência de aminoácidos da região variável da cadeia pesada humanizada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72; e uma sequência de aminoácidos da região variável da cadeia leve humanizada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76 e se liga a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 e H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo só se liga aos resíduos que participam com o anticorpo em interações fortes ou médias. Em certas modalidades, o anticorpo só se liga aos resíduos que participam com o anticorpo em interações fortes.

[000111] Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma sequência de aminoácidos da região variável da cadeia pesada humanizada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 96; e uma

sequência de aminoácidos da região variável da cadeia leve humanizada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76 e se liga a qualquer um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, quatorze, quinze, dezesseis, dezessete, dezoito, dezenove ou vinte dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 ou H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, é descrito nesse relatório descritivo um anticorpo que se liga especificamente ao LIF que compreende uma sequência de aminoácidos da região variável da cadeia pesada humanizada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 96; e uma sequência de aminoácidos da região variável da cadeia leve humanizada pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 98% ou cerca de 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76 e se liga a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135 e H138 do ID. DE SEQ. N°: 98. Em certas modalidades, o anticorpo só se liga aos resíduos que participam com o anticorpo em interações fortes ou médias. Em certas modalidades, o anticorpo só se liga aos resíduos que participam com o anticorpo em interações fortes.

Indicações terapêuticas

[000112] Em certas modalidades, os anticorpos revelados nesse relatório descritivo inibem a sinalização de LIF em

células. Em certas modalidades, a IC₅₀ para a inibição biológica do anticorpo sob condições de privação de soro em células U-251 é menor ou igual a cerca de 100, 75, 50, 40, 30, 20, 10, 5 ou 1 nanomolar. Em certas modalidades, a IC₅₀ para a inibição biológica do anticorpo sob condições de privação de soro em células U-251 é menor ou igual a cerca de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 ou 100 nanomolar.

[000113] Em certas modalidades, os anticorpos revelados nesse relatório descritivo são úteis para o tratamento de tumores e cânceres que expressam LIF. Em certas modalidades, um indivíduo tratado com os anticorpos dessa revelação foi selecionado para tratamento como tendo um tumor/câncer LIF-positivo. Em certas modalidades, o tumor é LIF-positivo ou produz níveis elevados de LIF. Em certas modalidades, a positividade para LIF é determinada em comparação com um valor de referência ou um conjunto de critérios patológicos. Em certas modalidades, um tumor LIF-positivo expressa mais do que 2 vezes, 3 vezes, 5 vezes, 10 vezes, 100 vezes ou mais LIF do que uma célula não transformada da qual o tumor é derivado. Em certas modalidades, o tumor adquiriu expressão ectópica de LIF. Um tumor LIF-positivo pode ser determinado histologicamente usando, por exemplo, imunoistoquímica com um anticorpo anti-LIF; por métodos de biologia molecular comumente usados como, por exemplo, quantificação de mRNA por PCR em tempo real ou RNA-seq; ou quantificação de proteína, por exemplo, por *Western blot*, citometria de fluxo, ELISA, ou ensaios de quantificação de uma proteína homogênea (por exemplo, alfaLISA). Em certas modalidades, os anticorpos podem ser usados para tratar pacientes diagnosticados com câncer. Em certas modalidades, o câncer

compreende uma ou mais células-tronco de câncer ou é uma ou mais células-tronco de câncer.

[000114] Em certas modalidades, os anticorpos revelados nesse relatório descritivo são úteis para o tratamento de tumores em cânceres que expressam o receptor de LIF (CD118). Um tumor receptor de LIF-positivo pode ser determinado por histopatologia ou citometria de fluxo e, em certas modalidades, comprehende uma célula que se liga a um antícorpo para o receptor de LIF mais do que 2x, 3x, 3x, 4x, 5x, 10x ou mais do que um controle de isótipo. Em certas modalidades, o tumor adquiriu expressão ectópica do receptor de LIF. Em certa modalidade, o câncer é uma célula-tronco de câncer. Em certa modalidade, um tumor ou câncer LIF-positivo pode ser determinado por imunoistoquímica usando um antícorpo anti-LIF. Em certa modalidade, um tumor LIF-positivo é determinado por análise por IHC com um nível de LIF nos 10%, 20%, 30%, 40% superiores ou 50% superiores dos tumores.

[000115] Os anticorpos descritos nesse relatório descritivo influenciam diversos resultados finais. Em certa modalidade, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo podem reduzir a presença de macrófagos M2 em tumores por pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou mais em um modelo de tumor, comparado com um antícorpo de controle (por exemplo, controle de isótipo). Macrófagos M2 podem ser identificados por coloração para CCL22 e CD206 em cortes de IHC ou por citometria de fluxo de células imunes ou mieloides infiltrantes do tumor. Em certa modalidade, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo podem reduzir a ligação de LIF a tumores de gp130 por pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%

ou mais quando, comparado com um anticorpo de controle (por exemplo, controle de isótipo). Em certa modalidade, os anticorpos descritos nesse relatório descritivo podem reduzir a sinalização de LIF por pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou mais em uma linhagem de células responsivas ao LIF, comparado com um anticorpo de controle (por exemplo, controle de isótipo). A sinalização de LIF pode ser medida, por exemplo, por *Western blot* para STAT3 fosforilado (um alvo *downstream* da sinalização de LIF). Os anticorpos aqui também são altamente específicos para LIF, comparado com outras citocinas membros da família de IL-6. Em certas modalidades, os anticorpos se ligam ao LIF humano com uma afinidade cerca de 10x, cerca de 50x ou cerca de 100x maiores do que aquela de qualquer outra citocina membro da família de IL-6. Em certas modalidades, os anticorpos para LIF não se ligam a outras citocinas membros da família de IL-6 que são produzidas em um sistema mamífero. Em certas modalidades, os anticorpos não se ligam à Oncostatina M que foi produzida em um sistema mamífero.

[000116] Em certas modalidades, são revelados nesse relatório descritivo anticorpos úteis para o tratamento de um câncer ou tumor. Em certas modalidades, o câncer compreende tumores da mama, coração, pulmão, intestino delgado, colón, baço, rim, bexiga, cabeça, pescoço, ovarianos, da próstata, cérebro, pancreáticos, da pele, ósseos, da medula óssea, do sangue, do timo, uterinos, testiculares e do fígado. Em certas modalidades, tumores que podem ser tratados com os anticorpos da invenção compreendem adenoma, adenocarcinoma, angioossarcoma, astrocitoma, epitelial carcinoma, germinoma, glioblastoma, glioma,

hemangioendelioma, hemangiossarcoma, hematoma, hepatoblastoma, leucemia, linfoma, meduloblastoma, melanoma, neuroblastoma, osteossarcoma, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, sarcoma e/ou teratoma. Em certas modalidades, o tumor/câncer é selecionado do grupo de melanoma lentiginoso acral, ceratose actínica, adenocarcinoma, carcinoma cístico adenóide, adenomas, adenossarcoma, carcinoma adenoescamoso, tumores astrocíticos, carcinoma da glândula de Bartholin, carcinoma de célula basal, carcinoma da glândula brônquica, carcinóide capilar, carcinoma, carcinossarcoma, colangiocarcinoma, condrossarcoma, cistadenoma, tumor do seio endodérmico, hiperplasia endometrial, sarcoma estromal endometrial, adenocarcinoma endometrióide, sarcoma ependimal, sarcoma de Swing, hiperplasia nodular focal, gastronoma, tumores de linhagem germinativa, glioblastoma, glucagonoma, hemangioblastoma, hemangioendelioma, hemangioma, adenoma hepático, adenomatose hepática, carcinoma hepatocelular, insulinite, neoplasia intraepitelial, neoplasia de célula escamosa intraepitelial, carcinoma invasivo de célula escamosa, carcinoma de grande célula, lipossarcoma, carcinoma de pulmão, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leiomiossarcoma, melanoma, melanoma maligno, tumor mesotelial maligno, tumor da bainha nervosa, meduloblastoma, medulopitelioma, mesotelioma, carcinoma mucoepidermóide, leucemia mielóide, neuroblastoma, adenocarcinoma neuroepitelial, melanoma nodular, osteossarcoma, carcinoma ovariano, adenocarcinoma seroso papilar, tumores da hipófise, plasmocitoma, pseudossarcoma, carcinoma da próstata, blastoma pulmonar, carcinoma de

célula renal, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, sarcoma, carcinoma seroso, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de pequena célula, carcinoma de tecido mole, tumor secretor de somatostatina, carcinoma escamoso, carcinoma de célula escamosa, carcinoma indiferenciado, melanoma da úvea, carcinoma verrucoso, carcinoma da vagina/vulva, VIPpoma e tumor de Wilm. Em certas modalidades, o tumor/câncer a ser tratado com um ou mais anticorpos da invenção compreende câncer do cérebro, câncer da cabeça e pescoço, carcinoma cólon-retal, leucemia mielóide aguda, leucemia linfoblástica aguda pré-célula B, câncer da bexiga, astrocitoma, preferivelmente astrocitoma grau II, III ou IV, glioblastoma, glioblastoma multiforme, câncer de pequena célula e câncer de célula não-pequena, preferivelmente câncer de pulmão de célula não-pequena, adenocarcinoma pulmonar, melanoma metastático, câncer de próstata metastático androgênio-independente, câncer de próstata metastático androgênio-dependente, adenocarcinoma da próstata e câncer de mama, preferivelmente câncer de mama ductal e/ou carcinoma de mama. Em certas modalidades, o câncer tratado com os anticorpos dessa revelação compreende glioblastoma. Em certas modalidades, o câncer tratado com um ou mais anticorpos dessa revelação compreende câncer pancreático. Em certas modalidades, o câncer tratado com um ou mais anticorpos dessa revelação compreende câncer ovariano. Em certas modalidades, o câncer tratado com um ou mais anticorpos dessa revelação compreende câncer de pulmão. Em certas modalidades, o câncer tratado com um ou mais anticorpos dessa revelação compreende câncer de próstata. Em certas modalidades, o câncer tratado com um ou mais anticorpos dessa revelação compreende câncer

de cólon. Em certas modalidades, o câncer tratado compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão. Em certa modalidade, o câncer é refratário a outro tratamento. Em certa modalidade, o câncer tratado é recidivado. Em certa modalidade, o câncer é um glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão recidivado/refratário.

Métodos terapêuticos

[000117] Em certas modalidades, os anticorpos podem ser administrados por qualquer via adequada para a administração de composições farmacêuticas que contêm anticorpo como, por exemplo, pela via subcutânea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, intratumoral ou intracerebral etc. Em certas modalidades, os anticorpos são administrados por via intravenosa. Em certas modalidades, os anticorpos são administrados em uma posologia de dosagem adequada, por exemplo, semanalmente, duas vezes por semana, mensalmente, duas vezes por mês etc. Em certas modalidades, os anticorpos são administrados uma vez a cada três semanas. Os anticorpos podem ser administrados em qualquer quantidade terapeuticamente eficaz. Em certas modalidades, a quantidade terapeuticamente aceitável é entre cerca de 0,1 mg/kg e cerca de 50 mg/kg. Em certas modalidades, a quantidade terapeuticamente aceitável é entre cerca de 1 mg/kg e cerca de 40 mg/kg. Em certas modalidades, a quantidade terapeuticamente aceitável é entre cerca de 5 mg/kg e cerca de 30 mg/kg.

Agentes terapêuticos adicionais

[000118] Em certas modalidades, os anticorpos podem ser

administrados com ou durante tratamento com um agente terapêutico adicional. Em certas modalidades, o agente terapêutico compreende uma proteína recombinante ou anticorpo monoclonal. Em certas modalidades, a proteína recombinante ou anticorpo monoclonal compreende Etaracizumab (Abegrin), Tacatuzumab tetraxetan, Bevacizumab (Avastin), Labetuzumab, Cetuximab (Erbitux), Obinutuzumab (Gazyva), Trastuzumab (Herceptin), Clivatuzumab, Trastuzumab entansina (Kadcyla), Ramucirumab, Rituximab (MabThera, Rituxan), Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg), Pertuzumab (Omnitarg), Girentuximab (Rencarex) ou Nimotuzumab (Theracim, Theraloc). Em certas modalidades, o anticorpo monoclonal compreende um imunomodulador que visa um inibidor de *checkpoint*, por exemplo, PD-1 ou CTLA-4. Em certas modalidades, o imunomodulador compreende Nivolumab, Ipilimumab, Atezolizumab ou Pembrolizumab. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um agente quimioterápico. Em certas modalidades, o agente quimioterápico é um agente alquilante (por exemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucil, bussulfan, melfalan, mecloretamina, uramustina, tiotepa, nitrosouréias ou temozolomida), uma antraciclina (por exemplo, doxorrubicina, adriamicina, daunorrubicina, epirrubicina ou mitoxantrona), um disruptor cito-esquelético (por exemplo, paclitaxel ou docetaxel), um inibidor de histona desacetilase (por exemplo, vorinostat ou romidepsina), um inibidor de topoisomerase (por exemplo, irinotecan, topotecan, amsacrina, etoposida ou teniposida), a inibidor de quinase (por exemplo, bortezomib, erlotinib, gefitinib, imatinib, vemurafenib ou vismodegib), um análogo ou análogo de precursor de nucleosídeo (por exemplo,

azacitidina, azatioprina, capecitabina, citarabina, fluoruracil, gemcitabina, hidroxiuréia, mercaptopurina, metotrexato ou tioguanina), um antibiótico peptídico (por exemplo, actinomicina ou bleomicina), um agente à base de platina (por exemplo, cisplatina, oxaliplatina ou carboplatina), ou um alcalóide de planta (por exemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, paclitaxel ou docetaxel). Em algumas modalidades, o agente quimioterápico é um análogo de nucleosídeo. Em algumas modalidades, o agente quimioterápico é gemcitabina. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é radioterapia.

Carreadores farmaceuticamente aceitáveis

[000119] Em certas modalidades, os anticorpos da presente revelação são administrados suspensos em uma solução estéril. Em certas modalidades, a solução compreende uma concentração de sal fisiologicamente apropriada (por exemplo, NaCl). Em certas modalidades, a solução compreende entre cerca de 0,6% e 1,2% de NaCl. Em certas modalidades, a solução compreende entre cerca de 0,7% e 1,1% de NaCl. Em certas modalidades, a solução compreende entre cerca de 0,8% e 1,0% de NaCl. Em certas modalidades, uma solução de estoque altamente concentrada de anticorpo pode ser diluída em cerca de 0,9% de NaCl. Em certas modalidades, a solução compreende cerca de 0,9% de NaCl. Em certas modalidades, a solução ainda compreende um ou mais de: tampões, por exemplo, acetato, citrato, histidina, succinato, fosfato, bicarbonato e hidroximetilaminometano (Tris); tensoativos, por exemplo, polissorbato 80 (Tween 80), polissorbato 20 (Tween 20), polissorbato e poloxâmero 188;

poliol/dissacarídeo/polissacarídeos, por exemplo, glicose, dextrose, manose, manitol, sorbitol, sacarose, trehalose e dextrana 40; aminoácidos, por exemplo, histidina, glicina ou arginina; antioxidantes, por exemplo, ácido ascórbico, metionina; e agentes quelantes, por exemplo, EGTA ou EGTA. Em certas modalidades, os anticorpos da presente revelação são enviados/armazenados liofilizados e reconstituídos antes da administração. Em certas modalidades, formulações de anticorpo liofilizadas compreendem um agente estruturante como, por exemplo, manitol, sorbitol, sacarose, trehalose e dextrana 40. Em certa modalidade, anticorpos anti-LIF dessa revelação podem ser enviados e armazenados como uma solução de estoque concentrada a ser diluída no local de uso do tratamento. Em certas modalidades, a solução de estoque compreende cerca de 25 mM de histidina, cerca de 6% de sacarose, cerca de 0,01% de polissorbato e cerca de 20 mg/ml de anticorpo anti-LIF.

EXEMPLOS

[000120] Os exemplos ilustrativos seguintes são representativos de modalidades dos programas computacionais, sistemas e métodos descritos nesse relatório descritivo e não visam ser limitantes de forma alguma.

Exemplo 1- Geração de anticorpos de rato específicos para LIF

[000121] Um cDNA que codifica os aminoácidos 23-202 de LIF humano foi clonado em plasmídeos de expressão (Aldevron GmbH, Freiburg, Alemanha). Grupos de ratos de laboratório (Wistar) foram imunizados por aplicação intradérmica de partículas de ouro revestidas com DNA usando um dispositivo portátil para bombardeamento de partículas ("arma de genes").

A expressão na superfície da célula em células HEK transfectadas transitoriamente foi confirmada com anticorpos anti-*tag* que reconhecem um *tag* adicionado ao terminal-N da proteína de LIF. Amostras de soro foram coletadas após uma série de imunizações e testadas em citometria de fluxo em células HEK transfectadas transitoriamente com os plasmídeos de expressão mencionados anteriormente. Células produtoras de anticorpo foram isoladas e fundidas com células de mieloma de camundongo (Ag8) de acordo com procedimentos padronizados. Hibridomas que produzem anticorpos específicos para LIF foram identificados por avaliação de em um ensaio de citometria de fluxo como descrito acima. Os péletes de células de células de hibridoma positivas foram preparados usando um agente de proteção de RNA (RNAlater, Nº de Catálogo AM7020 por ThermoFisher Scientific) e adicionalmente processados para sequenciamento dos domínios variáveis dos anticorpos.

Exemplo 2 - Geração de anticorpos de camundongo específicos para LIF

[000122] Um cDNA que codifica os aminoácidos 23-202 de LIF humano foi clonado em plasmídeos de expressão (Aldevron GmbH, Freiburg, Alemanha). Grupos de camundongos de laboratório (NMRI) foram imunizados por aplicação intradérmica de partículas de ouro revestidas com DNA usando um dispositivo portátil para bombardeamento de partículas ("arma de genes"). A expressão na superfície da célula em células HEK transfectadas transitoriamente foi confirmada com anticorpos anti-*tag* que reconhecem um *tag* adicionado ao terminal-N da proteína de LIF. Amostras de soro foram coletadas após uma série de imunizações e testadas em

citometria de fluxo em células HEK transfetadas transitoriamente com os plasmídeos de expressão mencionados anteriormente. Células produtoras de anticorpo foram isoladas e fundidas com células de mieloma de camundongo (Ag8) de acordo com procedimentos padronizados. Hibridomas que produzem anticorpos específicos para LIF foram identificados por avaliação de em um ensaio de citometria de fluxo como descrito acima. Os péletes de células de células de hibridoma positivas foram preparados usando um agente de proteção de RNA (RNAlater, Nº de Catálogo AM7020 por ThermoFisher Scientific) e adicionalmente processados para sequenciamento dos domínios variáveis dos anticorpos.

Exemplo 3 – Humanização de anticorpos de rato específicos para LIF

[000123] Um clone da imunização de rato (5D8) foi escolhido para humanização subsequente. A humanização foi realizada usando métodos padronizados de enxerto de CDR. As regiões da cadeia pesada e da cadeia leve foram clonadas pelo hibridoma de 5D8 usando técnicas padronizadas de clonagem molecular e sequenciadas pelo método de Sanger. Uma pesquisa BLAST foi então feita contra sequências variáveis da cadeia pesada e cadeia leve humanas e 4 sequências de cada foram escolhidas como *frameworks* aceitoras para humanização. Essas *frameworks* aceitoras foram desimunizadas para remover epitópos de resposta de célula T. As CDR 1, CDR2 e CDR3 da cadeia pesada e da cadeia leve de 5D8 foram clonadas nas 4 *frameworks* aceitoras da cadeia pesada diferentes (H1 a H4) e 4 *frameworks* da cadeia leve diferentes (L1 a L4). A seguir, todos os 16 anticorpos diferentes foram testados para: expressão em células CHO-S (Selexis);

inibição da fosforilação de STAT3 induzida por LIF; e afinidade de ligação por ressonância de plásmon de superfície (SPR). Esses experimentos estão resumidos na **Tabela 1**.

Tabela 1. Resumo da humanização de 5D8			
Combinação de cadeia pesada e cadeia leve	Inibição de pSTAT3 induzido por LIF da Fig. 1	Afinidade por SPR K_{D1} (pM)	Expressão ($\mu\text{g/ml}$)
H0L0	+++	133 ± 46	393
H1L1	–	N/A	627
H1L2	+++	55 ± 23	260
H1L3	+++	54 ± 31	70
H1L4	–	N/A	560
H2L1	–	N/A	369
H2L2	+++	52 ± 22	392
H2L3	++	136 ± 19	185
H2L4	–	N/A	78
H3L1	N/A	N/A	Sem expressão
H3L2	N/A	N/A	Sem expressão
H3L3	N/A	N/A	Sem expressão
H3L4	N/A	N/A	Sem expressão
H4L1	–	N/A	259
H4L2	++	913 ± 308	308
H4L3	+		252
H4L4	–	N/A	186
N/A= Não tentado; H0L0 = anticorpo quimérico com regiões			

variáveis completas da cadeia pesada e leve de rato

[000124] O desempenho de expressão das células transfectadas foi comparado em frascos de Erlenmeyer (semeadura de 3×10^5 células/ml, 200 ml de volume de cultura) dentro do cultivo de batelada alimentada após 10 dias de cultura de células. Nesse ponto, as células foram coletadas e o anticorpo secretado purificado usando uma coluna de Proteína A, e depois quantificado. Todos os anticorpos humanizados expressaram, exceto aqueles que utilizam a cadeia pesada H3.

[000125] A inibição da fosforilação de STAT3 induzida por LIF em tirosina 705 foi determinada por *Western blot*. Células de glioma U251 foram plaqueadas em placas de 6 poços em uma densidade de 100.000 células/poço. As células foram cultivadas em meio completo por 24 horas antes de qualquer tratamento e, depois disso, as células foram privadas de soro por 8 horas. A seguir, as células com os anticorpos indicados foram incubadas de um dia para o outro em uma concentração de 10 μ g/ml. Após tratamento, proteínas foram obtidas em tampão de lise do ensaio de radioimunoprecipitação (RIPA) contendo inibidores de fosfatase e protease, quantificadas (ensaio de proteína - BCA, Thermo Fisher Scientific) e usadas em *Western blot*. Para *Western blot*, membranas foram bloqueadas por 1 hora em leite em pó desnatado 5% - TBST e incubadas com o anticorpo primário de um dia para o outro (p-STAT3, N° de Catálogo 9145, Cell Signaling ou STAT3, N° de Catálogo 9132, Cell Signaling) ou 30 minutos (β -actina-peroxidase, N° de Catálogo A3854, Sigma-Aldrich). As membranas foram então lavadas com TBST, incubadas com secundário e lavadas novamente. Proteínas

foram detectadas por quimioluminescência (Substrato SuperSignal, N° de Catálogo 34076, Thermo Fisher Scientific). Esses resultados são mostrados na Fig. 1. Quanto mais escura a banda de pSTAT3, menos inibição está presente. A inibição foi elevada nas raias rotuladas 5D8 (rato não humanizada), A (H0L0), C (H1L2), D (H1L3) e G (H2L2); a inibição foi moderada em H (H2L3), O (H4L2) e P (H4L3); a inibição estava ausente em B (H1L1), E (H1L4), F (H2L1), I (H2L4), N (H4L1) e Q (H4L4).

[000126] Anticorpos que exibiram inibição da fosforilação de STAT3 induzida por LIF foram então analisados por SPR para determinar a afinidade de ligação. Resumidamente, a ligação dos anticorpos humanizados A (H0L0), C (H1L2), D (H1L3) e G (H2L2), H (H2L3) e O (H4L2) ao hLIF acoplado à amina foi observada usando um Instrumento Biacore™ 2002. As constantes cinéticas e as afinidades foram determinadas por ajuste matemático do sensograma (modelo de interação de Langmuir $[A + B = AB]$) de todos os sensogramas gerados em todas as superfícies do chip sensor em seis concentrações de ligante. As curvas de melhor ajuste (χ^2 mínimo) de cada concentração foram usadas para cálculo das constantes cinéticas e afinidades. Veja a **Tabela 1**.

[000127] Como a configuração experimental usou anticorpos bivalentes como analitos, sensogramas com o melhor ajuste também foram analisados com base em um modelo de ajuste de analito bivalente $[A + B = AB; AB + B = AB_2]$ a fim de obter uma percepção mais detalhada no mecanismo de ligação ao alvo dos anticorpos humanizados. A análise cinética do sensograma usando um modelo de ajuste bivalente $[A + B = AB; AB + B = AB_2]$ confirmou a classificação relativa

de afinidade das amostras de mAb.

[000128] O 5D8 humanizado que compreende H2 e L2 foi selecionado para uma análise mais profunda em função de sua afinidade de ligação elevada e alto rendimento pela cultura de batelada.

Exemplo 4 – Humanização de clone de 5D8 aumenta a ligação ao LIF

[000129] Selecionamos o clone H2L2 (h5D8) para análise adicional e comparamos a ligação por SPR com o 5D8 de rato parental (r5D8) e um clone de camundongo 1B2. O anticorpo 1B2 é um anticorpo anti-LIF de camundongo revelado previamente e previamente depositado no "Deutsche Sammlung von Mikroorganismen and Zellkulturen GmbH" (DSM ACC3054) e foi incluído para fins de comparação. LIFs humanos recombinantes, purificado de *E. coli* e células HEK-293, respectivamente, foram usados como ligantes. O LIF de fontes humanas ou de *E. coli* foi acoplado covalentemente à superfície de chips sensores ópticos Biacore usando a química de acoplamento de amina, e as afinidades de ligação foram calculadas a partir das constantes cinéticas.

Materiais e métodos

[000130] LIF humano de *E. coli* foi obtido de Millipore, LIF de referência 1010; LIF humano de células HEK-293 foi obtido de ACRO Biosystems, LIF de referência-H521b. LIF foi acoplado aos chips sensores usando o Kit de Acoplamento de Amina Biacore (BR-1000-50; GE-Healthcare, Uppsala). As amostras foram processadas em um Instrumento Biacore™ 2002 usando chips sensores ópticos CM5 (BR-1000-12; GE-Healthcare, Uppsala). Tampão HBS-EP Biacore foi usado durante as rodadas na máquina (BR-1001-88; GE-Healthcare, Uppsala). A análise

cinética de sensorgramas de ligação foi realizada usando o software BIAevaluation 4.1. As constantes cinéticas e as afinidades foram determinadas por ajuste matemático do sensorgrama (modelo de interação de Langmuir $[A + B = AB]$) de todos os sensorgramas gerados em todas as superfícies do chip sensor em concentrações crescentes de analito. Os sensorgramas também foram analisados com base em um modelo de ajuste de sensorgrama de analito bivalente $[A + B = AB; AB + B = AB_2]$, incluindo análise de componente, a fim de gerar uma estimativa da contribuição bivalente para as afinidades de Langmuir anticorpo-alvo determinadas (por exemplo, contribuição da avidez). As curvas de melhor ajuste (Chi^2 mínimo) de cada concentração foram usadas para cálculo das constantes cinéticas e afinidades. Resumos desses experimentos de afinidade são mostrados na Tabela 2 (LIF humano feito em *E. coli*) e Tabela 3 (LIF humano feito em células HEK293).

Tabela 2. Ligação aumentada de 5D8 após humanização	K_D [pM]	
hLIF (<i>E. coli</i>)	Ajuste do sensorgrama de Langmuir 1:1	Ajuste de analito bivalente
1B2 de camundongo	400 ± 210	1.500 ± 200
r5D8 (rato)	130 ± 30	780 ± 130
h5D8 (humanizado)	26 ± 14	82 ± 25

Tabela 3. Ligação aumentada de 5D8 após humanização	K_D [pM]

hLIF (HEK 293)	Ajuste do sensorgrama de Langmuir 1:1	Ajuste de analito bivalente
1B2 de camundongo	320 ± 150	3.900 ± 900
r5D8 (rato)	135 ± 100	410 ± 360
h5D8 (humanizado)	13 ± 6	63 ± 30

[000131] O modelo de ajuste do sensorgrama de Langmuir 1:1 desse conjunto de experimentos indica que o anticorpo 5D8 humanizado (h5D8) se ligou com aproximadamente 10 - 25 vezes mais afinidade para LIF humano do que 1B2 de camundongo e r5D8.

[000132] A seguir, o anticorpo h5D8 foi testado contra LIF de várias espécies por SPR. SPR da cinética de ligação de h5D8 foi realizada para analitos de LIF recombinante derivado de diferentes espécies e sistemas de expressão: LIF humano (*E. coli*, células HEK293); LIF de camundongo (*E. coli*, células CHO); LIF de rato (*E. coli*); LIF de macaco *Cynomolgus* (levedura, células HEK293).

Materiais e métodos

[000133] O anticorpo h5D8 foi imobilizado à superfície do chip sensor por captura Fc-específica não covalente. Proteína A/G recombinante de *S. aureus* Ig(Fc)-específica foi usada como agente de captura, permitindo apresentação estericamente uniforme e flexível do anticorpo anti-LIF aos analitos de LIF. As fontes dos analitos de LIF são as seguintes: LIF humano (de *E. coli*; LIF de referência Millipore 1050); LIF humano (de células HEK ACRO Biosystems LIF-H521); LIF de camundongo (*E. coli*; N° de Catálogo Millipore NF-LIF2010); LIF de camundongo (de células CHO; N° de Catálogo Reprokine RCP09056); LIF de macaco (levedura, N°

de Catálogo Kingfisher RP1074Y); LIF de macaco produzido em células HEK-293. No geral, h5D8 exibiu ligação ao LIF de várias espécies. Um resumo desse experimento de afinidade é mostrado na **Tabela 4**.

Tabela 4. Reatividade em amplas espécies de 5D8 humanizado	Ajuste do sensorgrama de Langmuir 1:1		
Analito	K _a média (1/Ms) [10 ⁵]	K _d média (1/S) [10 ⁻⁵]	K _D média [pM]
LIF humano (<i>E. coli</i>)	8,5 ± 0,7	7,2 ± 0,7	86 ± 9
LIF humano (HEK-293)	5,5 ± 0,02	3,1 ± 0,7	56 ± 13
LIF de camundongo (<i>E. coli</i>)	21,4 ± 3,7	5,7 ± 1,0	27 ± 6
LIF de camundongo (células CHO)	6,5 ± 0,7	1,1 ± 0,3	17 ± 4
LIF de macaco <i>Cynomolgus</i> (levedura)	6,3 ± 0,8	5,4 ± 0,7	89 ± 10
LIF de macaco <i>Cynomolgus</i> (HEK-293)	2,4 ± 0,2	3,3 ± 0,3	134 ± 6

Exemplo 5- Clone de 5D8 humanizado inibe fosforilação de STAT3 induzida por LIF in vitro

[000134] Para determinar a atividade biológica de h5D8, as versões humanizadas e parentais foram testadas em um modelo de ativação de LIF em cultura de células. **Fig. 2A** mostra que o clone humanizado exibiu inibição aumentada da fosforilação de STAT3 (Tyr 705) quando uma linhagem de células de glioma foi incubada com LIF humano. A **Fig. 2B** mostra um experimento com a mesma configuração da **Fig. 2A** repetida com diluições diferentes do anticorpo h5D8.

Métodos

[000135] Células de glioma U251 foram plaqueadas em placas de 6 poços em uma densidade de 150.000 células/poço. As células foram cultivadas em meio completo por 24 horas antes de qualquer tratamento. Depois disso, as células foram tratadas de um dia para o outro ou não (células de controle) com anticorpo anti-LIF r5D8 ou anticorpo anti-LIF h5D8 em uma concentração de 10 µg/ml.

[000136] Após tratamento, proteínas foram obtidas em tampão de lise do ensaio de radioimunoprecipitação (RIPA) contendo inibidores de fosfatase e protease, quantificadas (ensaio de proteína - BCA, Thermo Fisher Scientific) e usadas em *Western blot*. Para *Western blot*, as membranas foram bloqueadas por 1 hora em leite desnatado 5% - TBST e incubadas com o anticorpo primário de um dia para o outro (p-STAT3, N° de Catálogo 9145, Cell Signaling ou STAT3, N° de Catálogo 9132, Cell Signaling) ou 30 minutos (β -actina-peroxidase, N° de Catálogo A3854, Sigma-Aldrich). As membranas foram então lavadas com TBST, incubadas com anticorpo secundário se necessário, e lavadas novamente. Proteínas foram detectadas por quimioluminescência (Substrato SuperSignal, N° de Catálogo 34076, Thermo Fisher Scientific).

Exemplo 6 – Valor da IC₅₀ do tratamento com anticorpo h5D8 sobre os níveis endógenos de LIF em células U-251.

[000137] Também determinamos uma IC₅₀ de apenas 490 picomolar (**Fig. 3A**) para inibição biológica para h5D8 sob condições de privação de soro em células U-251. Veja resultados representativos na **Fig. 3A e 3B** e na **Tabela 5**.

Tabela 5

Tecido da linhagem celular	Nome da linhagem celular	Tratamento	IC ₅₀ (nM)				IC ₉₀ (nM)	Inibição de JAK (%)
Condição endógena de LIF			n = 1	n = 2	Média	DP	Média	Média
GBM	U251	h5D8	0,78	0,54	0,66	0,12	4,1	84%
		r5D8	1,6	1,5	1,4	0,15	8,5	86%
			1,2	1,4				

Métodos

[000139] As células U-251 foram semeadas a 600.000 células por placa de 6 cm (por condição). As células foram tratadas com h5D8 em concentração (titulação) correspondente de um dia para o outro a 37°C, sob privação de soro (0,1% FBS). Como um controle positivo para pSTAT3, LIF recombinante (R&D #7734-LF/CF) foi usado para estimular as células a 1,79 nM por 10 min a 37°C. Como um controle negativo de pSTAT3, o inibidor de JAK I (Calbiochem #420099) foi usado a 1 µM por 30 min a 37°C. As células foram então coletadas em gelo para lisados seguindo o protocolo dos kits "Meso Scale Discovery Multi-Spot Assay System Total STAT3" (Nº de Catálogo K150SND-2) e Fosfo-STAT3 (Tyr705) (Nº de Catálogo K150SVD-2), para medir os níveis de proteína detectáveis pelo MSD Meso Sector S600.

Exemplo 7 - Anticorpos adicionais que se ligam especificamente ao LIF humano

[000140] Outros clones de anticorpo de rato (10G7 e 6B5) que se ligam especificamente ao LIF humano foram identificados e um resumo de suas características de ligação é mostrado abaixo na Tabela 6; clone 1B2 serviu como uma comparação.

Métodos

[000141] A análise cinética em tempo real da ligação foi realizada para mAbs anti-LIF 1B2, 10G7 e 6B5, imobilizados na superfície de chips sensores ópticos CM5, aplicação de proteínas-alvo de LIF recombinante [LIF humano (*E. coli*); Millipore Nº de Catálogo LIF 1010 e LIF humano (células HEK293); ACRO Biosystems Nº de Catálogo LIF-H521b] como analitos.

[000142] As constantes cinéticas e as afinidades foram obtidas por ajuste matemático do sensorgrama usando um modelo de ligação de Langmuir 1:1 de aplicação global (ajuste simultâneo de conjuntos de sensorgramas), bem como algoritmos de ajuste único de curva. A plausibilidade de ajustes globais foi avaliada por análise de k_{obs} .

Tabela 6. Medições de afinidade de anticorpos anti-LIF adicionais		Ajuste do sensorgrama de Langmuir 1:1		
Analito	Clone	K_a média (1/Ms)	K_d média (1/S)	K_D média [nM]
LIF humano (<i>E. coli</i>)	1B2	1,1 ± 0,4E5	1,1 ± 0,3E-3	9,7 ± 1,4
LIF humano (HEK-293)	1B2	2,0 ± 0,04E6	1,4 ± 0,2E-3	0,7 ± 0,03
LIF humano (<i>E. coli</i>)	10G7	7,9 ± 5,8E4	6,0 ± 2,3E-4	12,6 ± 9,5
LIF humano (HEK-293)	10G7	3,6 ± 1,75E5	3,1 ± 0,5E-4	1,1 ± 0,6
LIF humano (<i>E. coli</i>)	6B5	N/A	N/A	N/A
LIF humano (HEK-293)	6B5	3,6 ± 1,7E5	3,1 ± 0,5E-4	62 ± 6

Exemplo 8 - Anticorpos anti-LIF adicionais inibem a fosforilação de STAT3 induzida por LIF *in vitro*

[000143] Clones adicionais foram testados quanto à sua habilidade para inibir a fosforilação de STAT3 induzida por LIF em cultura de células. Como mostrado na Fig. 4, clones 10G7 e o r5D8 previamente detalhado exibiram inibição elevada da fosforilação de STAT3 induzida por LIF, comparados com o

clone 1B2. Anti-soros policlonais anti-LIF (pos.) foram incluídos como um controle positivo. Embora 6B5 não tenha exibido inibição, isso pode ser explicado por uma possível ausência da ligação de 6B5 ao LIF não glicosilado que foi usado nesse experimento.

Métodos

[000144] Células de glioma derivadas de pacientes foram plaqueadas em placas de 6 poços em uma densidade de 150.000 células/poço. As células foram cultivadas em meio GBM que consistia em meio Neurobasal (Life Technologies) suplementado com B27 (Life Technologies), penicilina/estreptomicina e fatores de crescimento (20 ng/ml de EGF e 20 ng/ml de FGF-2 [PeproTech]) por 24 horas antes de qualquer tratamento. No dia seguinte, as células foram tratadas ou não com LIF recombinante produzido em *E. coli* ou uma mistura de LIF recombinante mais os anticorpos indicados por 15 minutos (concentração final de 10 µg/ml para os anticorpos e 20 ng/ml de LIF recombinante). Após tratamento, proteínas foram obtidas em tampão de lise do ensaio de radioimunoprecipitação (RIPA) contendo inibidores de fosfatase e protease, quantificadas (ensaio de proteína - BCA, Thermo Fisher Scientific) e usadas em *Western blot*. Para *Western blot*, as membranas foram bloqueadas por 1 hora em leite desnatado 5% - TBST e incubadas com o anticorpo primário de um dia para o outro (p-STAT3, Nº de Catálogo 9145, Cell Signaling) ou 30 minutos (β-actina-peroxidase, Nº de Catálogo A3854, Sigma-Aldrich). As membranas foram então lavadas com TBST, incubadas com anticorpo secundário, se necessário, e lavadas novamente. Proteínas foram detectadas por quimioluminescência (Substrato SuperSignal, Nº de

Catálogo 34076, Thermo Fisher Scientific).

Exemplo 9 – LIF está altamente superexpresso através de vários tipos de tumor

[000145] Imunoistoquímica foi realizada em vários tipos de tumores humanos para determinar o grau de expressão de LIF. Como mostrado na Fig. 5, LIF é altamente expresso no glioblastoma multiforme (GBM), câncer de pulmão de célula não-pequena (NSCLC), câncer ovariano e câncer cólon-retal (CRC).

Exemplo 10 – Clone humanizado h5D8 inibe o crescimento tumoral em um modelo em camundongo de carcinoma de pulmão de célula não-pequena

[000146] Para determinar a habilidade do clone humanizado 5D8 para inibir um câncer LIF-positivo *in vivo*, esse anticorpo foi testado em um modelo em camundongo de carcinoma de pulmão de célula não-pequena (NSCLC). A Fig. 6 mostra crescimento tumoral reduzido em camundongos tratados com esse anticorpo, comparado com um controle negativo de veículo.

Métodos

[000147] A linhagem de célula murídea de câncer de pulmão de célula não-pequena (NSCLC) KLN205 com níveis elevados de LIF foi infectada estavelmente com lentivírus que expressa o gene de luciferase de vaga-lume para monitoramento *in vivo* da bioluminescência. Para desenvolver o modelo em camundongo, 5×10^5 células de câncer de pulmão de célula não-pequena (NSCLC) KLN205 foram implantadas de forma ortotópica no pulmão esquerdo de camundongos DBA/2 singênicos imunocompetentes com 8 semanas de idade por punção intercostal. Os camundongos foram tratados com um veículo de controle ou com 15 mg/kg ou 30 mg/kg do anticorpo h5D8 por

via intraperitoneal duas vezes por semana e o crescimento tumoral foi monitorado por bioluminescência. Para o imageamento da bioluminescência, os camundongos receberam uma injeção intraperitoneal de 0,2 ml de 15 mg/ml de D-luciferina sob anestesia inalada com isoflurano 1-2%. Os sinais de bioluminescência foram monitorados usando o sistema IVIS Série 2000 (Xenogen Corp., Alameda, CA, EUA) que consiste em uma câmera CCD resfriada altamente sensível. O software Living Image (Xenogen Corp.) foi usado para reticular os dados de imageamento e integrar os sinais de bioluminescência totais em cada região encaixotada. Os dados foram analisados usando a emissão de fluxo de fóton total (fótons/segundo) nas regiões de interesse (ROI). Os resultados demonstram que o tratamento com o anticorpo h5D8 promove tumor regressão. Os dados são apresentados como média ± SEM.

Exemplo 11 - h5D8 o inibe crescimento tumoral em um modelo em camundongo de glioblastoma multiforme

[000148] Em um modelo ortotópico de tumor GBM usando uma linhagem de célula humana U251 que expressa luciferase, r5D8 reduziu显著mente os volumes tumorais em camundongos que receberam a administração de 300 µg de r5D8 e h5D8 por injeção intraperitoneal (IP) duas vezes por semana. Os resultados desse estudo são mostrados na Fig. 7A (quantificação no dia 26 pós-tratamento). Esse experimento também foi realizado usando h5D8 humanizado. Camundongos tratados com 200 µg ou 300 µg mostraram uma redução estatisticamente significante no tumor após 7 dias de tratamento.

Métodos

[000149] Células U251 que expressam estavelmente luciferase foram coletadas, lavadas em PBS, centrifugadas a 400 g por 5 min, ressuspensas em PBS e contadas com um contador de células automatizado (Countess, Invitrogen). As células foram mantidas em gelo para manter viabilidade ótima. Os camundongos foram anestesiados com administração intraperitoneal de Quetamina (Ketolar 50®) / Xilacina (Rompún®) (75 mg/kg e 10 mg/kg, respectivamente). Cada camundongo foi cuidadosamente colocado no dispositivo estereotáctico e imobilizado. O cabelo da cabeça foi removido com creme depilatório, e a pele da cabeça foi cortada com um bisturi para expor o crânio. Uma pequena incisão foi cuidadosamente feita com uma broca nas coordenadas 1,8 mm lateral e 1 mm anterior ao Lambda. Cinco μ l de células foram inoculados usando uma seringa de Hamilton 30G no corpo estriado direito, a 2,5 mm de profundidade. A incisão da cabeça foi fechada com adesivo de tecido Histoacril (Braun) e os camundongos foram injetados com analgésico subcutâneo Meloxicam (Metacam®) (1 mg/kg). O número de células final implantado em cada camundongo foi de 3×10^5 .

[000150] Os camundongos foram tratados duas vezes por semana com h5D8 administrado por via intraperitoneal. O tratamento foi iniciado no dia 0, imediatamente após inoculação da célula tumoral. Os camundongos receberam um total de 2 doses de h5D8 ou controle de veículo.

[000151] Peso corporal e volume do tumor: O peso corporal foi medido 2 vezes/semana e o crescimento tumoral foi quantificado por bioluminescência no dia 7 (Xenogen IVIS Spectrum). Para quantificar a atividade de bioluminescência *in vivo*, os camundongos foram anestesiados usando

isofluorano, e injetados por via intraperitoneal com substrato de luciferina (PerkinElmer) (167 µg/kg).

[000152] O tamanho do tumor como determinado por bioluminescência (Xenogen IVIS Spectrum) foi avaliado no dia 7. As medições individuais do tumor e a média ± SEM para cada grupo de tratamento foram calculadas. A significância estatística foi determinada pelo teste-U de Mann-Whitney não paramétrico, não pareado.

Exemplo 12 - h5D8 inibe o crescimento tumoral em um modelo em camundongo de câncer ovariano

[000153] A eficácia de r5D8 foi avaliada em dois outros modelos singênicos de tumor. No modelo ortotópico de tumor ovariano ID8, a administração IP de 300 µg de r5D8 duas vezes por semana inibiu显著mente o crescimento tumoral, como medido pelo volume abdominal (**Fig. 8A e 8B**). Os resultados na Fig. **8C** mostram que h5D8 também reduziu o volume do tumor em uma dose de 200 µg e acima.

Métodos

[000154] Células ID8 foram cultivadas em Meio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) (Gibco, Invitrogen), suplementado com soro bovino fetal 10% (FBS) (Gibco, Invitrogen), 40 U/ml de penicilina e 40 µg/ml de estreptomicina (PenStrep) (Gibco, Invitrogen) e 0,25 µg/ml de Plasmocina (Invivogen).

[000155] As células ID8 foram coletadas, lavadas em PBS, centrifugadas a 400 g por 5 min e ressuspensas em PBS. As células foram mantidas em gelo para manter viabilidade ótima e 200 µl da suspensão de células foram injetados por via intraperitoneal com uma agulha 27G. O número de células final implantado nos camundongos foi de 5×10^6 .

[000156] Os camundongos foram tratados duas vezes por semana com r5D8 administrado IP em doses diferentes, como indicado. Os pesos corporais foram medidos 2 vezes/semana e a progressão do tumor foi monitorada por medição da circunferência abdominal usando um compasso de calibre (Fisher Scientific).

Exemplo 13 - r5D8 inibe o crescimento tumoral em um modelo em camundongo de câncer cólon-retal

[000157] Em camundongos com tumores de cólon subcutâneos CT26, r5D8 (administrado a 300 µg IP duas vezes por semana) inibiu显著mente o crescimento tumoral (**Fig. 9A e 9B**).

Métodos

[000158] Células CT26 foram cultivadas em meio do "Roswell Park Memorial Institute" (RPMI [Gibco, Invitrogen]), suplementado com soro bovino fetal 10% (FBS), 40 U/ml de penicilina e 40 µg/ml de estreptomicina (PenStrep) e 0,25 µg/ml de Plasmocina.

[000159] As células CT26 (8×10^5) foram tripsinizadas, enxaguadas com PBS, centrifugadas a 400 g por 5 minutos e ressuspensas em 100 µl de PBS. As células foram mantidas em gelo para evitar morte celular. As células CT26 foram administradas aos camundongos por meio de injeção subcutânea usando uma agulha 27G.

[000160] Trezentos µg de r5D8, ou controle de veículo, foram administrados aos camundongos por meio de injeção intraperitoneal (IP) duas vezes por semana desde o dia 3 pós-implante de células CT26.

[000161] O peso corporal e os volumes tumorais foram medidos três vezes por semana. O volume do tumor foi medido

usando um compasso de calibre (Fisher Scientific).

Exemplo 14 - r5D8 reduz a infiltração inflamatória em modelos de tumor

[000162] No modelo ortotópico de GBM U251, a expressão de CCL22, um marcador de macrófagos polarizados M2, estava significantemente diminuída em tumores tratados com r5D8, como mostrado na Fig. **10A**. Esse achado também foi confirmado em um modelo organotípico de cultura de fatia de tecido fisiologicamente relevante usando h5D8, no qual três amostras de pacientes mostraram uma diminuição significante na expressão de CCL22 e CD206 (MRC1) (também um marcador de macrófagos M2) após tratamento, como mostrado na Fig. **10B** (compare a esquerda superior, controle, com a direita inferior, tratados, para MRC1 e CCL22). Além disso, r5D8 também diminuiu macrófagos M2 CCL22⁺ em tumores singênicos ID8 (**Fig. 10C**) e CT26 (**Fig. 10D**) em camundongos imunocompetentes.

Exemplo 15 - r5D8 aumenta células efetoras não mieloides

[000163] Para investigar mecanismos imunes adicionais, o efeito de r5D8 em células T e outras células imunes efetoras não mieloides dentro do microambiente tumoral foi avaliado. No modelo singêntico ortotópico ovariano ID8, o tratamento com r5D8 resultou em um aumento em células NK intratumorais e em um aumento em células T CD4⁺ e CD8⁺ totais e ativadas, como mostrado na Fig. **11A**. Similarmente, no modelo singêntico de tumor de cólon CT26, r5D8 aumentou as células NK intratumorais, aumentou células T CD4⁺ e CD8⁺ e tendeu a diminuir células T-reg CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺, como mostrado na Fig. **11B**. Uma tendência para uma diminuição em células T-reg CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ também foi observada no modelo de tumor

singênico ortotópico KLN205 após tratamento com r5D8, como mostrado na **Fig. 11C**. Consistente com o requisito de que células T medeiem a eficácia, a depleção de células T CD4⁺ e CD8⁺ no modelo CT26 inibiu a eficácia antitumoral de r5D8, como mostrado na **Fig. 12**.

Métodos para depleção de células T

[000164] Células CT26 foram cultivadas em meio de cultura RPMI (Gibco, Invitrogen), suplementado com soro bovino fetal 10% (FBS [Gibco, Invitrogen]), 40 U/ml de penicilina e 40 µg/ml de estreptomicina (PenStrep [Gibco, Invitrogen]) e 0,25 µg/ml de Plasmocina (Invivogen). As células CT26 (5 x 10⁵) foram coletadas, enxaguadas com PBS, centrifugadas a 400 g por 5 minutos e ressuspensas em 100 µl de PBS. As células foram mantidas em gelo para evitar morte celular. As células CT26 foram administradas em ambos os flancos a camundongos por meio de injeção subcutânea usando uma seringa 27G. Os camundongos foram tratados duas vezes por semana com r5D8 administrado por via intraperitoneal, como indicado no design do estudo. Controle de veículo (PBS), r5D8 de rato e/ou anti-CD4 e anti-CD8 foi administrado aos camundongos por meio de injeção intraperitoneal (IP) duas vezes por semana, como estabelecido no design do estudo. Todos os tratamentos com anticorpo foram administrados concomitantemente.

Exemplo 16 – Estrutura cristal de h5D8 em complexo com LIF humano

[000165] A estrutura cristal de h5D8 foi solucionada até um a resolução de 3,1 angstroms a fim de determinar o epitopo em LIF ao qual h5D8 estava ligada e determinar resíduos de h5D8 que participam na ligação. A estrutura cocristal revelou

que a alça do terminal-N de LIF está posicionada centralmente entre as regiões variáveis da cadeia leve e pesada de h5D8 (**Fig. 13A**). Além disso, h5D8 interage com resíduos nas hélices A e C de LIF formando, dessa forma, um epitopo descontínuo e conformacional. A ligação é dirigida por várias pontes de sal, ligações hidrogênio e interações de Van der Waals (**Tabela 7, Fig. 13B**). O epitopo de LIF de h5D8 transpõe a região de interação com gp130. Veja Boulanger, M.J., Bankovich, A.J., Kortemme, T., Baker, D. e Garcia, K.C. "Convergent Mechanisms for Recognition of Divergent Cytokines by the Shared Signaling Receptor gp130". *Molecular Cell* 12, 577-589 (2003). Os resultados estão resumidos abaixo na **Tabela 7** e retratados na **Fig. 13**.

Tabela 7. Resumo de estrutura cristal por Raios-X para h5D8 em complexo com LIF humano		
Resíduo de LIF (epitopo)	Tipo de interação	Resíduo de h5D8 (paratopo, numeração de Kabat)
Ala13	VDW	L-Tyr49, L-Asn53
Ile14-O	HB	L-Ser50-OG
Ile	VDW	L-His30, L-Tyr32, L-Tyr49, L-Ser50
		H-Trp97
Arg15-NE	SB	L-Glu55-OE1, L-Glu55-OE2
Arg15-NH1	SB	L-Glu55-OE1, L-Glu55-OE2
Arg15-NH2	SB	L-Glu55-OE1, L-Glu55-OE2
Arg15-O	HB	L-Asn34-ND2
Arg15	VDW	L-Asn34, L-Leu46, L-Tyr49, L-Glu55, L-Ser56
		H-Glu96, H-Trp97, H-Asp98, H-Leu99, H-Asp101

His16-NE2	SB	H-Asp101-OD2
His16	VDW	L-Tyr32, L-Asn34, L-Met89
		H-Trp95, H-Glu96, H-Trp97, H-Asp101
Pro17	VDW	L-Tyr32, L-Ala91
		H-Trp97
Cys18	VDW	L-Tyr32
		H-Trp33, H-Trp97
His19-NE2	SB	H-Glu96-OE1, H-Glu96-OE2
His19	VDW	H-His31, H-Trp33, H-Glu96
Asn20-OD1	HB	H-Lys52-NZ
Asn20-ND2	HB	H-Asp53-OD1
Asn20	VDW	H-Trp33, H-Lys52, H-Asp53
Gln25-NE2	HB	H-Asp53-OD2
Gln25	VDW	H-His31, H-Ser52C, H-Asp53
Gln29	VDW	H-His31
Gln32	VDW	H-Lys52B
Asp120-OD2	HB	H-Ser30-OG
Asp120	VDW	H-Thr28, H-Ser30
Arg123-NE	HB	H-Thr28-OG
Arg123	VDW	H-Thr28
Gly124	VDW	H-His31
Leu125	VDW	H-His31
Ser127-OG	HB	H-Asp98-OD2
Ser127-O	HB	H-Trp97-NE1
Ser127	VDW	H-His31, H-Trp97, H-Asp98
Asn128-OD1	HB	H-His31-NE2
Asn128	VDW	H-His31
Leu130	VDW	H-Trp97

Cys131	VDW	H-Trp97
Cys134	VDW	H-Trp97
Ser135-O	HB	L-His30-NE2
Ser135	VDW	L-His30
His138	VDW	L-His30

VDW, ligação de baixa energia de van der Waals; **HB**, ligação hidrogênio (ligação de energia média); **SB**, ponte de sal (ligação de alta energia)

Métodos

[000166] LIF foi expresso transitoriamente em células HEK 293S (Gnt I^{-/-}) e purificado usando cromatografia por afinidade com Ni-NTA, seguida por cromatografia por filtração em gel em 20 mM de Tris pH 8,0 e 150 mM de NaCl. O Fab de h5D8 recombinante foi expresso transitoriamente em células HEK 293F e purificado usando cromatografia por afinidade KappaSelect, seguida por cromatografia por troca de cátions. Fab de h5D8 purificado e LIF foram misturados em uma proporção molar de 1:2,5 e incubados em temperatura ambiente por 30 min antes da desglicosilação usando EndoH. Cromatografia por filtração em gel foi subsequentemente usada para purificar o complexo. O complexo foi concentrado até 20 mg/ml e configurado para experimentos de cristalização usando telas de matriz esparsa. Cristais se formaram a 4°C em uma condição contendo 19% (v/v) de isopropanol, 19% (p/v) de PEG 4000, 5% (v/v) de glicerol, 0,095 M de citrato de sódio pH 5,6. O cristal difratou até uma resolução de 3,1 Å na linha de luz 08ID-1 na Fonte de Luz Canadense (CLS). Os dados foram coletados, processados e escalonados usando XDS como por Kabsch e cols. *Xds. Acta Crystallographica. Section D, Biological Crystallography* 66, 125–132 (2010). As

estruturas foram determinadas por substituição molecular usando Phaser como por McCoy e cols. "Phaser Crystallographic Software". *J. Appl. Crystallogr.* 40, 658–674 (2007). Várias repetições de construção e refinamento de modelo foram realizadas usando "Coot and phenix.refine" até que as estruturas convergissem até um R_{work} e R_{free} aceitáveis. Veja Emsley e cols. "Features and Development of Coot". *Acta Crystallographica. Section D, Biological Crystallography* 66, 486–501 (2010); e Adams, e cols. "PHENIX: a Comprehensive Python-Based System for Macromolecular Structure Solution". *Acta Crystallographica. Section D, Biological Crystallography* 66, 213–221 (2010), respectivamente. As figuras foram geradas em PyMOL ("The PyMOL Molecular Graphics System", Versão 2.0 Schrödinger, LLC).

Exemplo 17 – h5D8 possui alta especificidade para LIF

[000167] Buscamos testar a ligação de h5D8 a outros membros da família LIF para determinar a especificidade de ligação. Usando análise Octet96, a ligação de h5D8 ao LIF humano é aproximadamente 100 vezes maior do que a ligação ao membro da família de IL-6 de LIF com a maior homologia, Oncostatina M (OSM), quando ambas as proteínas são produzidas em *E. coli*. Quando ambas as proteínas são produzidas em um sistema mamífero, h5D8 não exibe ligação à OSM. Os dados estão resumidos na **Tabela 8**.

Tabela 8: Resumo de medições de afinidade de h5D8 para citocinas, como medida por Octet.

	K_D [M]	k_{on} [1/Ms]	k_{dis} [1/s]
h5D8 + huLIF (<i>E. coli</i>)	4,3E-10 ± 2,0E-11	3,1E+05 ± 3,1E+03	1,3E-04 ± 5,8E-06
h5D8 + huLIF	1,3E-09 ±	1,2E+05 ±	1,5E-04 ±

(de mamífero)	7,2E-11	1,3E+03	8,5E-06
h5D8 + huOSM (<i>E. coli</i>)	3,6E-08 ± 1,4E-09	8,5E+04 ± 3,1E+03	3,1E-03 ± 4,1E-05
h5D8 + huOSM (de mamífero)	ND	ND	ND
h5D8 + huIL-6 (<i>E. coli</i>)	ND	ND	ND
ND = Sem ligação			

Método

[000168] Experimentos de ligação com Octet: Reagentes foram usados e preparados de acordo com o manual fornecido pelo fabricante. Um Experimento de Cinética Básico foi realizado usando o software de Aquisição de Dados Octet Ver. 9.0.0.26 da seguinte forma: Configuração dos sensores/programa: i) Equilíbrio (60 segundos); ii) Carregamento (15 segundos); iii) Nível de base (60 segundos); iv) Associação (180 segundos); e v) Dissociação (600 segundos)

[000169] Afinidade por Octet de h5D8 para citocinas: Um Experimento de Cinética Básico foi realizado usando o software de Aquisição de Dados Octet Ver. 9.0.0.26 da seguinte forma: Biossensores de Amina Reativos de 2^a Geração (AR2G) foram hidratados por um mínimo de 15 minutos em água. A conjugação de amina de h5D8 aos biossensores foi realizada de acordo com a Nota Técnica de ForteBio 26 (consulte as Referências) usando o Kit de Acoplamento de Amina de Segunda Geração. As etapas de imersão foram realizadas a 30°C, 1.000 rpm, da seguinte forma: i) Equilíbrio em água de 60 segundos; ii) Ativação de 300 segundos em 20 mM de ECD, 10 mM de sulfo-NHS em água; iii) Imobilização de 600 segundos de 10 µg/ml de h5D8 em 10 mM de acetato de sódio, pH 6,0; iv) Extinção

de 300 segundos em 1 M de etanolamina, pH 8,5; v) Nível de base de 120 segundos em água. Os experimentos de cinética foram então realizados com as seguintes etapas de Imersão e Leitura a 30°C, 1.000 rpm: vi) Nível de base de 60 segundos em 1X tampão de cinética; vii) Associação de 180 segundos de diluições seriais apropriadas de uma citocina em 1X tampão de cinética; viii) Dissociação de 300 segundos em 1X tampão de cinética; ix) Três ciclos de Regeneração/Neutralização alternantes entre 10 mM de glicina pH 2,0 e 1X tampão de cinética, respectivamente (5 segundos em cada por 3 ciclos). Após regeneração, os biossensores foram reutilizados para análises de ligação subsequentes.

[000170] LIF humano recombinante produzido em células de mamíferos foi de ACROBiosystems (LIF-H521b); OSM humana recombinante produzida em células de mamíferos foi de R & D (8475-OM/CF); e OSM humana recombinante produzida em células de *E. coli* foi de R & D (295-OM-050/CF).

Exemplo 18 – Estrutura cristal de fab de h5D8

[000171] Cinco estruturas cristais do Fab de h5D8 sob um amplo espectro de condições químicas foram determinadas. As altas resoluções dessas estruturas indicam que as conformações de resíduos de CDR estão associadas com flexibilidade menor, e são altamente similares em diferentes ambientes químicos. Uma característica única desse anticorpo é a presença de uma cisteína não canônica na posição 100 da região pesada variável. A análise da estrutura mostra que a cisteína é não pareada e predominantemente inacessível ao solvente.

[000172] Fab de H5D8 foi obtido por digestão com papaína de sua IgG, seguida por purificação usando técnicas

padronizadas de cromatografia por afinidade, troca iônica e de tamanho. Cristais foram obtidos usando métodos de difusão de vapor que permitiram determinar cinco estruturas cristais que variam entre 1,65 Å até 2,0 Å em resolução. Todas as estruturas foram solucionadas no mesmo grupo espacial cristalográfico e com dimensões de células unitárias similares (P212121, a aproximadamente 53,8 Å, b aproximadamente 66,5 Å, c aproximadamente 143,3 Å), apesar da variação das condições de cristalização através de cinco níveis de pH diferentes: 5,6, 6,0, 6,5, 7,5 e 8,5. Desse modo, essas estruturas cristais permitiram a comparação da disposição tridimensional de Fab de h5D8 livre de artefatos de empacotamento cristalino e através de um amplo espectro de condições químicas.

[000173] A densidade de elétrons foi observada para todos os resíduos da região determinante de complementaridade (CDR), que foram subsequentemente modelados. Visivelmente, LCDR1 e HCDR2 adotaram conformações alongadas que, juntas com regiões LCDR3 e HCDR3 rasas, formavam uma fenda de ligação no centro do paratopo (**Fig. 14A**). As cinco estruturas eram altamente similares através de todos os resíduos, com desvios da raiz quadrada da média de todos os átomos variando entre 0,197 Å e 0,327 Å (**Fig. 14A**). Esses resultados indicavam que as conformações de resíduos de CDR eram mantidas em vários ambientes químicos, incluindo níveis de pH que variam entre 5,6 e 8,5 e forças iônicas que variam entre 150 mM e 1 M. A análise da superfície eletrostática do paratopo de h5D8 revelou que regiões carregadas positivamente e negativamente contribuíam igualmente para as propriedades hidrofílicas, sem pedaços hidrofóbicos

prevalentes. h5D8 possui a característica incomum de uma cisteína não canônica na base de HCDR3 (Cys100). Em todas as cinco estruturas, essa cisteína livre está ordenada e não causa nenhum embaralhamento de dissulfeto. Adicionalmente, ela não é modificada pela adição de Cys (cisteinilação) ou glutationa (glutatiolação) e faz interações de van der Waals (distâncias de 3,5–4,3 Å) com os átomos da cadeia principal e cadeia lateral de Leu4, Phe27, Trp33, Met34, Glu102 e Leu105 da cadeia pesada (**Fig. 14B**). Finalmente, Cys100 é um resíduo estrutural predominantemente sepultado que parece estar envolvido na mediação das conformações de CDR1 e HCDR3. É, dessa forma, improvável que tenha reatividade com outras cisteínas, como observado por uma disposição homogênea dessa região em nossas cinco estruturas cristais.

Métodos

[000174] IgG de H5D8-1 foi obtida de Catalent Biologics e foi formulada em 25 mM de histidina, 6% de sacarose, 0,01% de polissorbato 80, em pH 6,0. A IgG formulada fazia ampla troca de tampão em PBS usando um concentrador com valor de corte de peso molar (MWCO) de 10 K (Millipore) antes da digestão com 1:100 microgramas de papaína (Sigma) por 1 hora a 37°C em PBS, 1,25 mM de EDTA, 10 mM de cisteína. A IgG digerida com papaína foi fluída através de uma coluna de Proteína A (GE Healthcare) usando um sistema de cromatografia AKTA Start (GE Healthcare). O fluxo passante de Proteína A, que continha o Fab de h5D8, foi recuperado e trocou o tampão em 20 mM de acetato de sódio, pH 5,6, usando um concentrador com MWCO de 10 K (Millipore). A amostra resultante foi carregada sobre uma coluna de troca de cátions Mono S (GE Healthcare) usando um sistema de cromatografia AKTA Pure (GE

Healthcare). A eluição com um gradiente de 1 M de cloreto de potássio resultou em um pico de Fab de h5D8 predominante que foi recuperado, concentrado e purificado até a homogeneidade de tamanho usando uma coluna de filtração em gel Superdex 200 Increase (GE Healthcare) em 20 mM de Tris-HCl, 150 mM de cloreto de sódio, em pH 8,0. A alta pureza do Fab de h5D8 foi confirmada por SDS-PAGE sob condições redutoras e não redutoras.

[000175] Fab de h5D8 purificado foi concentrado até 25 mg/ml usando um concentrador com MWCO de 10 K (Millipore). Um dispensador Oryx 4 (Douglas Instruments) foi usado para configurar os experimentos de cristalização por difusão de vapor com telas comerciais de matriz esparsa de 96 condições JCSG TOP96 (Rigaku Reagentes) e MMSG-1 (Anatrace) a 20°C. Cristais foram obtidos e coletados após quatro dias nas cinco condições de cristalização seguintes: 1) 0,085 M de citrato de sódio, 25,5% (p/v) de PEG 4000, 0,17 M de acetato de amônio, 15% (v/v) de glicerol, pH 5,6; 2) 0,1 M de MES, 20% (p/v) de PEG 6000, 1 M de cloreto de lítio, pH 6,0; 3) 0,1 M de MES, 20% (p/v) de PEG 4000, 0,6 M de cloreto de sódio, pH 6,5; 4) 0,085 M de HEPES sódico, 17% (p/v) de PEG 4000, 8,5% (v/v) de 2-propanol, 15% (v/v) de glicerol, pH 7,5; e 5) 0,08 M de Tris, 24% (p/v) de PEG 4000, 0,16 M de cloreto de magnésio, 20% (v/v) de glicerol, pH 8,5. Antes do congelamento instantâneo em nitrogênio líquido, licores-mãe contendo os cristais foram suplementados com 5-15% (v/v) de glicerol ou 10% (v/v) de etíleno glicol, como necessário. Os cristais foram submetidos à radiação por sincrotron de raios-X no Advanced Photon Source, linha de luz 23-ID-D (Chicago, IL) e os padrões de difração foram registrados em um detector

Pilatus3 6M. Os dados foram processados usando XDS e as estruturas foram determinadas por substituição molecular usando Phaser. O refinamento foi realizado em PHENIX com construção de modelo iterativa em Coot. As Figuras foram geradas em PyMOL. Todos os softwares foram acessados por meio de SBGrid.

Exemplo 19 – Mutações em cisteína 100 de h5D8 preservam a ligação

[000176] A análise de h5D8 revelou um resíduo de cisteína livre na posição 100 (C100) na região variável da cadeia pesada. Variantes de H5D8 foram geradas por substituição de C100 com cada aminoácido de ocorrência natural a fim de caracterizar a ligação e afinidade para LIF humano e de camundongo. A ligação foi caracterizada usando ELISA e ensaio Octet. Os resultados estão resumidos na **Tabela 9**. Curvas de EC₅₀ por ELISA são mostradas na **Fig. 15 (Fig. 15A – LIF humano e Fig. 15B – LIF de camundongo)**.

Tabela 9. Resumo de afinidades determinadas pelo ensaio Octet e EC₅₀ determinada por ELISA

Mutação	Afinidade/ k_D (M)		EC₅₀ da ligação (nM)	
	LIF humano	LIF de camundongo	LIF humano	LIF de camundongo
C100	$<1,0E-12 \pm 2,252E-11$	$9,946E-11 \pm 8,272E-12$	0,09878	0,1605
C100S	$8,311E-10 \pm 5,886E-11$	$2,793E-09 \pm 5,925E-11$	n.d.	n.d.
C100Q	$3,87E-09 \pm 1,55E-10$	$2,84E-09 \pm 4,85E-11$	10,18	26,33

C100N	5,59E-09 ± 1,01E-10	6,68E-09 ± 9,8E-11	13,18	45,87
C100E	2,67E-09 ± 4,64E-11	4,1E-09 ± 7,56E-11	7,179	25,3
C100D	2,02E-09 ± 8,08E-11	6,49E-09 ± 7,16E-11	11,89	22,88
C100T	4,36E-10 ± 2,1E-11	1,02E-09 ± 1,77E-11	5,575	8,753
C100G	2,49E-09 ± 4,2E-11	3,33E-09 ± 5,42E-11	21,94	40,17
C100P	2,74E-10 ± 2,97E-10	<1,0E-12 ± 7,64E-10	34,44	101,9
C100A	<1,0E-12 ± 2,713E-11	<1,0E-12 ± 1,512E-11	0,6705	0,9532
C100V	<1,0E-12 ± 1,805E-11	<1,0E-12 ± 8,086E-12	0,2785	0,3647
C100L	<1,0E-12 ± 1,963E-11	1,998E-10 ± 1,055E- 11	0,454	0,547
C100I	<1,0E-12 ± 1,424E-11	3,361E-11 ± 7,545E- 12	0,299	0,3916
C100M	1,155E-09 ± 3,400E-11	2,676E-09 ± 2,449E- 11	0,7852	1,563
C100F	4,376E-09 ± 1,127E-10	1,147E-08 ± 9,099E- 11	8,932	21,53
C100Y	1,444E-08 ± 1,159E-09	2,514E-08 ± 2,047E- 11	n.d.	n.d.

		09		
C100W	2,508E-08 ± 7,036E-09	4,819E-08 ± 4,388E- 09	n.d.	n.d.
C100H	1,304E-10 ± 1,416E-10	4,284E-09 ± 1,231E- 10	8,254	n.d.
C100K	7,477E-08 ± 1,581E-09	6,053E-08 ± 2,589E- 09	n.d.	n.d.
C100R	1,455E-07 ± 6,964E-09	5,142E-08 ± 3,247E- 09	n.d.	n.d.

Métodos

[000177] ELISA: A ligação de variantes de C100 de h5D8 ao LIF humano e de camundongo foi determinada por ELISA. Proteína recombinante de LIF humano ou de camundongo foi revestida em placas de 384 poços Maxisorp a 1 µg/ml de um dia para o outro a 4°C. As placas foram bloqueadas com 1x tampão de bloqueio por 2 horas em temperatura ambiente. As titulações de cada uma das variantes de C100 de h5D8 foram adicionadas e foi permitido que se ligassem por 1 hora em temperatura ambiente. As placas foram lavadas três vezes com PBS + Tween-20 0,05%. Anti-IgG humana conjugada à HRP foi adicionado e foi permitido que se ligasse por 30 min em temperatura ambiente. As placas foram lavadas três vezes com PBS + Tween-20 0,05% e desenvolvidas usando 1x substrato de TMB. A reação foi interrompida com 1 M de HCl e a absorbância a 450 nm foi medida. A geração de figuras e análise de regressão não linear foram realizadas usando Graphpad Prism.

[000178] Octet RED96: A afinidade de variantes de C100 de h5D8 para o LIF humano e de camundongo foi determinada por BLI usando o sistema Octet RED96. As variantes de C100 de h5D8 foram carregadas em biossensores anti-Fc humano a 7,5 µg/ml após um nível de base de 30 segundos em 1x tampão de cinética. As titulações de proteína de LIF humano ou de camundongo foram associadas aos biossensores carregados por 90 segundos e foi permitido que dissociassem em 1x tampão de cinética por 300 segundos. As KDs foram calculadas pelo software de análise de dados usando um modelo de ajuste global de 1:1.

Exemplo 20 – h5D8 bloqueia a ligação de LIF à gp130 in vitro

[000179] Para determinar se h5D8 evitava que LIF se ligasse ao LIFR, um ensaio de ligação molecular usando a plataforma Octet RED 96 foi realizado. H5D8 foi carregado sobre biossensores AHC por captura de anti-Fc humano. A seguir, os biossensores foram imersos em LIF e, como esperado, foi observada associação (**Fig. 16A**, terço médio). Subsequentemente, os biossensores foram imersos em concentrações diferentes de LIFR. Foi observada uma associação dose-dependente (**Fig. 16A**, terço da direita). O experimento de controle demonstrou que essa associação era LIF-específica (não mostrado), e não em consequência de uma interação não específica de LIFR com h5D8 ou com os biossensores.

[000180] Para caracterizar ainda mais a ligação de h5D8 e LIF, uma série de experimentos de ligação por ELISA foi realizada. H5D8 e LIF foram pré-incubados e foram então introduzidos nas placas revestidas com LIFR humano

recombinante (hLIFR) ou gp130. A ausência de ligação entre o complexo h5D8/LIF e o substrato revestido indicaria que h5D8 de alguma forma rompia a ligação de LIF ao receptor. Adicionalmente, anticorpos de controle que não se ligavam ao LIF (controle de isótipo, indicado por (-)) ou que se ligavam ao LIF em sítios de ligação conhecidos (B09 não compete com gp130 ou LIFR pela ligação ao LIF; r5D8 é a versão parental de rato de h5D8) também foram usados. Os resultados do ELISA demonstraram que o complexo h5D8/LIF era capaz de se ligar ao hLIFR (como era o complexo r5D8/LIF), indicando que esses anticorpos não evitavam a associação LIF/LIFR (**Fig. 16A**). Em contraste, o complexo h5D8/LIF (e um complexo r5D8/LIF) não era capaz de se ligar à gp130 humana recombinante (**Fig. 16B**). Isso indica que o sítio de ligação de LIF à gp130 era afetado quando LIF estava ligado ao h5D8.

Exemplo 21 – Expressão de LIF e LIFR em tecidos humanos

[000181] PCR quantitativa em tempo real foi realizada em muitos tipos diferentes de tecidos humanos a fim de determinar os níveis de expressão de LIF e LIFR. Os níveis de expressão médios mostrados na Fig. **17A** e **17B** são dados como cópias por 100 ng de RNA total. A maioria dos tecidos expressava pelo menos 100 cópias por 100 ng de RNA total. A maior expressão de mRNA de LIF foi tecido adiposo humano (mesentérico-íleo [1]), tecido de vaso sanguíneo (plexo coróide [6] e mesentérico [8]) e tecido do cordão umbilical [68] e a menor foi em tecido cerebral (côrTEX [20] e substância negra [28]). A maior expressão de mRNA de LIFR foi em tecido adiposo humano (mesentérico-íleo [1]), tecido de vaso sanguíneo (pulmonar [9]), tecido cerebral [11-28] e tecido da tireóide [66] e a menor foi em PBMCs [31]. Os

níveis de expressão de mRNA de LIF e LIFR em tecidos de macaco *Cynomolgus* eram similares àqueles observados em tecidos humanos, nos quais a expressão de LIF foi alta em tecido adiposo e a expressão de LIFR foi alta em tecido adiposo e baixa em PBMCs (dados não mostrados).

[000182] A numeração de tecidos para a **Fig. 17A** e **Fig. 17B** é: 1 – tecido adiposo (mesentérico-íleo); 2 – glândula adrenal; 3 – bexiga; 4 – bexiga (trígono); 5 – vaso sanguíneo (cerebral: artéria cerebral média); 6 – vaso sanguíneo (plexo coróide); 7 – vaso sanguíneo (artéria coronária); 8 – vaso sanguíneo (mesentérico (cólon)); 9 – vaso sanguíneo (pulmonar); 10 – vaso sanguíneo (renal); 11 – cérebro (amigdala); 12 – cérebro (caudado); 13 – cérebro (cerebelo); 14 cérebro – (córtex: cingulado anterior); 15 – cérebro (córtex: cingulado posterior); 16 – cérebro (córtex: frontal-lateral); 17 – cérebro (córtex: frontal-medial); 18 – cérebro (córtex: occipital); 19 – cérebro (córtex: parietal); 20 – cérebro (córtex: temporal); 21 – cérebro (dorsal-núcleo da rafe); 22 – cérebro (hipocampo); 23 – cérebro (hipotálamo: anterior); 24 – cérebro (hipotálamo: posterior); 25 – cérebro (lócus cerúleo); 26 – cérebro (medula oblongada); 27 – cérebro (*nucleus accumbens*); 28 – cérebro (substância negra); 29 – mama; 30 – ceco; 31 – sangue células mononucleares periféricas (PBMCs); 32 – cólon; 33 – gânglios da raiz dorsal (DRG); 34 – duodeno; 35 – trompa de Falópio; 36 – vesícula biliar; 37 – coração (átrio esquerdo); 38 – coração (ventrículo esquerdo); 39 – íleo; 40 – jejuno; 41 – rim (córtex); 42 – rim (medula); 43 – rim (pelve); 44 – fígado (parênquima); 45 – fígado (brônquio: primário); 46 – fígado (brônquio: terciário); 47 – pulmão (parênquima); 48

- glândula linfática (amídalas); 49 - músculo (esquelético); 50 - esôfago; 51 - ovário; 52 - pâncreas; 53 - glândula pineal; 54 - glândula hipófise; 55 - placenta; 56 - próstata; 57 - reto; 58 - pele (prepúcio); 69 - medula espinhal; 60 - baço (parênquima); 61 - estômago (antro); 62 - estômago (corpo); 63 - estômago (fundo); 64 - estômago (canal pilórico); 65 - testículo; 66 - glândula tireóide; 67 - traquéia; 68 - cordão umbilical; 69 - ureter; 70 - útero (cérvix); 71 - útero (miométrio); e 72 - canal deferente.

[000183] Embora modalidades preferidas da presente invenção tenham sido mostradas e descritas nesse relatório descritivo, será óbvio para aqueles técnicos no assunto que essas modalidades são fornecidas apenas como exemplo. Diversas variações, alterações e substituições ocorrerão agora àqueles técnicos no assunto, sem se afastar da invenção. Deve ser subentendido que várias alternativas às modalidades da invenção descritas nesse relatório descritivo podem ser empregadas na prática da invenção.

[000184] Todas as publicações, pedidos de patente, patentes concedidas e outros documentos referidos nesse relatório descritivo são incorporados nesse relatório descritivo por referência, como se cada publicação, pedido de patente, patente concedida ou outro documento individual fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado por referência em sua totalidade. Definições que estão contidas no texto incorporado por referência são excluídas caso contraditem definições apresentadas nessa revelação.

SEQUÊNCIAS

ID. DE	Sequência

SEQ. N°	
1	GFTFSHAWMH
2	GFTFSHAW
3	HAWMH
4	GFTFSNAWMH
5	GFTFSNAW
6	NAWMH
7	SKFMY
8	SNFIH
9	QIKAKSDDYATYYAESVKG
10	IKAKSDDYAT
11	QIKDKSDNYATYYAESVKG
12	IKDKSDNYAT
13	WIYPGDGDTEYNQKFSE
14	WIYPGDGDIEYNQKFIG
15	TCWEWDLDF
16	WEWDLDF
17	TCWEWYLDF
18	WEWYLDF
19	RDYHSSHFAY
20	HYSSSMDA
21	RSSQSLLSDGHTYLN
22	QSLLSDGHTY
23	RSSQSLLHNNGNTYLS
24	RSSQSLVHSNGNTFLS
25	SVSNLES
26	SVS
27	QVSNRFS
28	KVSNRFS

29	MQATHAPPYT
30	GQGTQYPYT
31	GQGTQYPFT
32	SGYYWN
33	TAGMQ
34	CISYDGRNNYNPSLKN
35	WINTQSGEPQYVDDFRG
36	RYRYYNYGSYYAVDY
37	WALYSEYDVMDY
38	RASENIDGYLE
39	KASENVDSYVS
40	AATLLAD
41	GASNRYT
42	QHYYNTPLT
43	GQSYRYPPT
44	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAAS
45	QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAAS
46	EVQLVESGGVVQPGRSLRLSCAAS
47	EVQLMESGGGLVKPGGSLRLSCATS
48	WVRQAPGKGLEWVA
49	WVRQAPGKGLEWVG
50	RFTISRDDSNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC
51	RFSISRDNNAKNSLYLQMNSLRVEDTVVYYC
52	RFTISRDDSNTLFLQMNNLKTEDTAVYYC
53	WGQGTLVTVSS
54	WGQGTMVTVSS
55	WGQGTTVTVSS
56	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC
57	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC

58	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC
59	DVVMTQSPLSQPVTLGQPASISC
60	WFQQRPGQSPRRLIY
61	WLQQRPGQPPRLLIY
62	WLLQKPGQPPQLLIY
63	WLQQRPGQSPRRLIY
64	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYC
65	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC
66	GVPNRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYC
67	GVPDRFNGSGSGTDFTLSISRVEAEDVGVYYC
68	FGQGTKLEIK
69	FGGGTKVEIK
70	FGQGTKVEIK
71	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSACAASGFTFSHAWMHWVRQAPG KGLEWVAQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCTCWEWDLDFWGQGTLVTVSS
72	QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSHAWMHWVRQAPG KGLEWVGQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCTCWEWDLDFWGQGTMVTVSS
73	EVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSHAWMHWVRQAPG KGLEWVAQIKAKSDDYATYYAESVKGRFSISRDNAKNSLYLQ MNSLRVEDTVVYYCTCWEWDLDFWGQGTTVTVSS
74	EVQLMESGGGLVKPGGSLRLSCATSGFTFSHAWMHWVRQAPG KGLEWVGQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKSTLFLQ MNNLKTEDTAVYYCTCWEWDLDFWGQGTLVTVSS
75	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLLSDGHTYLNWFQ QRPGQSPRRLIYSVSNLESGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQATHAPPYTFGQGTLKLEIK
76	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLLSDGHTYLNWLQ

	QRPGQPPRLLIYSVSNLESGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQATHAPPYTFQGQGTKLEIK
77	DIVMTQTPPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLLSDGHTYLNWLL QKPGQPPQQLIYSVSNLESGVPNRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGLYYCMQATHAPPYTFGGGTKEIK
78	DVVMTQSPPLSQPVTLGQPASISCRSSQSLLSDGHTYLNWLQ QRPGQSPRRLIYSVSNLESGVPDRFNGSGSGTDFTLSISRVE AEDVGVYYCMQATHAPPYTFQGQGTKVEIK
79	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCA ASGFTFSHAWMHWVRQAPGKGLEWVAQIKAKSDDYATYYAES VKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTCWEWDLDF WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVP SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD DGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL LSPGK
80	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSHAWMHWVRQAPGKGLEWVGQIKAKSDDYATYYAES VKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTCWEWDLDF WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVP SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD

	DGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
81	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSEVQLVESGGVVQPGRSRLS ASGFTFSHAWMHWVRQAPGKGLEWVAQIKAKSDDYATYYAES VKGRFSISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTVVYCTCWEWLDF WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVVTVP SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQOPENNYK TTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
82	MGWTLVFLFLLSVTAGVHSEVQLMESGGGLVKPGGSLR LSCA TSGFTFSHAWMHWVRQAPGKGLEWVGQIKAKSDDYATYYAES VKGRFTISRDDSKSTLFLQMNNLKTEDTAVVYCTCWEWLDF WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVVTVP SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQOPENNYK TTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK

83	MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDVVMTQSPLSLPVTLGQPASIS CRSSQSLLSDGHTYLNWFQQRPGQSPRRLIYSVSNLESGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQATHAPPYTFQG GTKLEIKRTVAAPSIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKA DYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
84	MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVMTQTPLSSPVTLGQPASIS CRSSQSLLSDGHTYLNWLQQRPGQPPRLLIYSVSNLESGVP DRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQATHAPPYTFQG GTKLEIKRTVAAPSIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKA DYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
85	MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVMTQTPLSLSVTPGQPASIS CRSSQSLLSDGHTYLNWLQKPGQPPQLLIYSVSNLESGVP NRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQATHAPPYTFGG GTKVEIKRTVAAPSIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKA DYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
86	MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDVVMTQSPLSQPVTLGQPASIS CRSSQSLLSDGHTYLNWLQQRPGQSPRRLIYSVSNLESGVP DRFSGSGSGTDFTLSISRVEAEDVGVYYCMQATHAPPYTFQG GTKVEIKRTVAAPSIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKA DYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
87	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSACAASGFTFSHAWMHWVRQAPG KGLEWVAQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCTCWEWDLDFWGQGTLTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGV HTFPAPLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

	MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISAKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
88	QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSHAWMHWVRQAPG KGLEWVGQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCTCWEWLDFWGQGTMVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISAKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
89	EVQLVESGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSHAWMHWVRQAPG KGLEWVAQIKAKSDDYATYYAESVKGRFSISRDNAKNSLYLQ MNSLRVEDTVVYYCTCWEWLDFWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISAKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
90	EVQLMESGGGLVKPGGSLRLSCATSGFTFSHAWMHWVRQAPG KGLEWVGQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKSTLFLQ MNNLKTEDTAVYYCTCWEWLDFWGQGTLTVSSASTKGPSV

	FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDYL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
91	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLSDGHTYLNWFQ QRPGQSPRRLIYSVNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGLYYCMQATHAPPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
92	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLSDGHTYLNWLQ QRPGQPPRLLIYSVNLESGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQATHAPPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
93	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLSDGHTYLNWLL QKPGQPPQLLIYSVNLESGVPNRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGLYYCMQATHAPPYTFGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
94	DVVMTQSPLSQPVTLGQPASISCRSSQSLSDGHTYLNWLQ QRPGQSPRRLIYSVNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLSISRVE AEDVGVYYCMQATHAPPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES

	VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
95	TSWEWDLDF
96	QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSHAWMHWVRQAPG KGLEWVGQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCTSWEWDLDFWGQGTMVTVSS
97	QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSHAWMHWVRQAPG KGLEWVGQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCTSWEWDLDFWGQGTMVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVDYFPEPVTWSWNSGALTSGV HTFPAPLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKHTCPVCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
98	SPLPITPVNATCAIRHPCHNNLMNQIRSQLAQLNGSANALFI LYYTAQGEFPNNLDKLCGPNTDFPPFHANGTEKAKLVELY RIVVYLGTSLGNI TRDQKILNP SALS LHSKLNATADILRGLL SNVL CRLCSKYHVGHDVTYGPDTSGKDVFQKKLGCQLLGK YKQIIAVLAQAF

REIVINDICAÇÕES

1. Anticorpo recombinante caracterizado pelo fato de que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), compreendendo:

a) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 1-7 ou 33;

b) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 9-13 ou 35;

c) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 15-19 ou 37;

d) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 21-23 ou 39;

e) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 25-27 ou 41; e

f) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 29, 30 ou 43,

em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF.

2. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado.

3. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende pelo menos uma região *framework* derivada de uma região *framework* de anticorpo humano.

4. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é humanizado.

5. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é desimunizado.

6. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina.

7. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um *nanobody*.

8. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar.

9. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com

uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 100 picomolar.

10. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de que a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 4 (GFTFSNAWMH), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 11 (QIKDKSDNYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15 (TCWEWYLD), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT).

11. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de que a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 7 (SKFMY), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 13 (WIYPGDGDTEYNQKFSE), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 19 (RDYHSSHFAY), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 23 (RSSQSLLHNNGNTYLS), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 27 (QVSNRFS), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 30 (GQGTQYPYT).

12. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de que a

VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 33 (TAGMQ), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 35 (WINTQSGEPQYVDDFRG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 37 (WALYSEYDVMDY), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 39 (KASENVDSYVS), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 41 (GASNRYT), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 43 (GQSYRYPPT).

13. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT).

14. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante comprehende um ou mais de uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 1 (VH-FR1) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos:

44-47, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 2 (VH-FR2) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 48-49, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 3 (VH-FR3) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 50-52 e uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 4 (VH-FR4) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 53-55.

15. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende um ou mais de uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 1 (VL-FR1) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 56-59, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 2 (VL-FR2) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 60-63, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 3 (VL-FR3) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 64-67, e uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 4 (VL-FR4) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 68-70.

16. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 90% idêntica à

sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54.

17. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68.

18. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de

aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68.

19. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado por ser usado no tratamento de câncer.

20. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de colón, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

21. Composição farmacêutica caracterizada por compreender o anticorpo recombinante conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 e um carreador farmaceuticamente aceitável.

22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada por ser formulada para administração intravenosa.

23. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada por ser formulada para administração intracerebral.

24. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 23, caracterizada por ser usada no tratamento de câncer.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

26. Anticorpo recombinante caracterizado pelo fato de que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), compreendendo:

a) uma sequência da região variável da cadeia pesada (VH) de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 71, 72 ou 74; e

b) uma sequência da região variável da cadeia leve (VL) de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 75-78.

27. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que a sequência da VH é pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72; e a sequência da VL é pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76.

28. Método de tratamento de um indivíduo com câncer, caracterizado por compreender a administração ao indivíduo de um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende:

a) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 1-7 ou 33;

b) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 9-13 ou 35;

c) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 15-19 ou 37;

d) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 21-23 ou 39;

e) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 25-27 ou 41; e

f) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nos: 29, 30 ou 43;

em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado.

30. Método, de acordo com a reivindicação 28 ou 29,

caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende pelo menos uma região *framework* derivada de uma região *framework* de anticorpo humano.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 30, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante é humanizado.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 31, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante é desimunizado.

33. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 32, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina.

34. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 32, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante é um Fab, F(ab)2, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um nanobody.

35. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 34, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (KD) de menos do que cerca de 200 picomolar.

36. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 34, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (KD) de menos do que cerca de 100 picomolar.

37. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 36, **caracterizado** pelo fato de que a VH-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 4 (GFTFSNAWMH), em que a VH-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 11

(QIKDKSDNYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 17 (TCWEWYLD), em que a VL-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT).

38. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 36, caracterizado pelo fato de que a VH-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 7 (SKFMY), em que a VH-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 13 (WIYPGDGDTEYNQKFSE), em que a VH-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 19 (RDYHSSHFAY), em que a VL-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 23 (RSSQSLLHNNNGNTYLS), em que a VL-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos a no ID. DE SEQ. N°: 27 (QVSNRFS), e em que a VL-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 30 (GQGTQYPYT).

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 36, caracterizado pelo fato de que a VH-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 33 (TAGMQ), em que a VH-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 35 (WINTQSGEPQYVDDFRG), em que a VH-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 37 (WALYSEYDVMDY), em que a VL-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 39 (KASENVDSYVS),

em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 41 (GASNRYT), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 43 (GQSYRYPPT).

40. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 36, **caracterizado** pelo fato de que a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT).

41. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 40, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante comprehende um ou mais de uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 1 (VH-FR1) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 44-47, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 2 (VH-FR2) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 48-49, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 3 (VH-FR3) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 50-52 e uma sequência de aminoácidos da região

framework da cadeia pesada 4 (VH-FR4) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 53-55.

42. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 41, **caracterizado** pelo fato de que o antícorpo recombinante compreende um ou mais de uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 1 (VL-FR1) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 56-59, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 2 (VL-FR2) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 60-63, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 3 (VL-FR3) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 64-67, e uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 4 (VL-FR4) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 68-70.

43. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 42, **caracterizado** pelo fato de que o antícorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos

apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 43, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68.

45. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 44, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo

menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68.

46. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 45, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de colón, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

47. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 46, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é administrado por via intravenosa.

48. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 46, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é administrado por via intracerebral.

49. Método de tratamento de um indivíduo com câncer, caracterizado por compreender a administração ao indivíduo de um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende:

a) uma sequência da região variável da cadeia pesada (VH) de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 71, 72 ou 74; e

b) uma sequência da região variável da cadeia leve (VL) de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 75-78.

50. Método, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que a sequência da VH é pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada

no ID. DE SEQ. N°: 72; e a sequência da VL é pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76.

51. Método de preparação de um tratamento de câncer para o tratamento de um indivíduo com câncer, caracterizado por compreender a mistura de um carreador farmaceuticamente aceitável e um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF) que compreende uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1), que compreende:

a) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 1-7 ou 33;

b) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 9-13 ou 35;

c) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 15-19 ou 37;

d) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 21-23 ou 39;

e) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 25-27 ou 41; e

f) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 29, 30 ou 43;

em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF.

52. Método, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado.

53. Método, de acordo com a reivindicação 51 ou 52, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende pelo menos uma região *framework* derivada de uma região *framework* de anticorpo humano.

54. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 53, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é humanizado.

55. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 54, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é desimunizado.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 55, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina.

57. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 55, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um *nanobody*.

58. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 57, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante

de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar.

59. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 57, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 100 picomolar.

60. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 59, **caracterizado** pelo fato de que a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 4 (GFTFSNAWMH), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 11 (QIKDKSDNYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 17 (TCWEWYLD), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT).

61. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 59, **caracterizado** pelo fato de que a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 7 (SKFMY), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 13 (WIYPGDGDTEYNQKFSE), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 19 (RDYHSSHFA), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 23 (RSSQSLLHNNNGNTYLS), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 27 (QVSNRFS), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de

aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 30 (GQGTQYPYT).

62. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 59, **caracterizado** pelo fato de que a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 33 (TAGMQ), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 35 (WINTQSGEPQYVDDFRG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 37 (WALYSEYDVMFY), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 39 (KASENVDSYVS), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 41 (GASNRYT), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 43 (GQSYRYPPT).

63. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 59, **caracterizado** pelo fato de que a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT).

64. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 63, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante comprehende um ou mais de uma sequência de

aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 1 (VH-FR1) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 44-47, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 2 (VH-FR2) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 48-49, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 3 (VH-FR3) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 50-52 e uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia pesada 4 (VH-FR4) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 53-55.

65. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 64, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende um ou mais de uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 1 (VL-FR1) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 56-59, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 2 (VL-FR2) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 60-63, uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 3 (VL-FR3) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 64-67, e uma sequência de aminoácidos da região *framework* da cadeia leve 4 (VL-FR4) pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 68-70.

66. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

51 a 65, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54.

67. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 66, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68.

68. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 67, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da VH-FR1 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da VH-FR2 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49,

uma sequência de aminoácidos da VH-FR3 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da VH-FR4 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da VL-FR1 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da VL-FR2 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da VL-FR3 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da VL-FR4 pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68.

69. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 68, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

70. Método de preparação de um tratamento de câncer para o tratamento de um indivíduo com câncer, caracterizado por compreender a mistura de um carreador farmaceuticamente aceitável e um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), que compreende:

a) uma sequência da região variável da cadeia pesada (VH) de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 71, 72 ou 74;

b) e uma sequência da região variável da cadeia leve

(VL) de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 75-78.

71. Método, de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de que a sequência da VH é pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 72; e a sequência da VL é pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 76.

72. Anticorpo recombinante caracterizado pelo fato de que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), compreendendo pelo menos uma região determinante de complementaridade (CDR) originária de rato e pelo menos uma região *framework* de imunoglobulina (FR) de origem humana, em que a (pelo menos uma) CDR originária de rato se liga especificamente ao LIF.

73. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado.

74. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende pelo menos uma região *framework* derivada de uma região *framework* de anticorpo humano.

75. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 74, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é humanizado.

76. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 75, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é desimunizado.

77. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 76, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina.

78. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 72 ou 77, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um *nanobody*.

79. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 78, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar.

80. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 78, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 100 picomolar.

81. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 78, caracterizado pelo fato de que a (pelo menos uma) CDR originária de rato compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 1-3, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 25, 26 ou 29.

82. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 81, caracterizado pelo fato de que a (pelo menos uma) CDR originária de rato compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 1, 9, 15, 21, 25 e 29.

83. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 72 a 82, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma região *framework* de imunoglobulina de origem humana compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^os: 44-70.

84. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 83, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 9 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 15.

85. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 84, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 25 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 29.

86. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 85, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 9, uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 15, uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N^o: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE

SEQ. N°: 25 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29.

87. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 86, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54.

88. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 87, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68.

89. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 88, caracterizado pelo fato de que

o antícorpo recombinante compreende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68.

90. Antícorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 89, caracterizado ainda por compreender um carreador farmaceuticamente aceitável.

91. Antícorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 90, caracterizado por ser formulado para administração intravenosa.

92. Antícorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 90, caracterizado por ser formulado para administração intracerebral.

93. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 72 a 92, caracterizado por ser usado no tratamento de câncer.

94. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 93, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

95. Anticorpo recombinante caracterizado pelo fato de que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), compreendendo uma sequência da cadeia pesada de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 71, 72 ou 74; e uma sequência da cadeia leve de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 75-78.

96. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 95, caracterizado pelo fato de que a sequência da cadeia pesada de imunoglobulina é pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72; e a sequência da cadeia leve de imunoglobulina é pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76.

97. Método de tratamento de um indivíduo com câncer, caracterizado por compreender a administração a um indivíduo de um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), em que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende

pelo menos uma região determinante de complementaridade (CDR) originária de rato e pelo menos uma região *framework* de imunoglobulina (FR) de origem humana, em que a (pelo menos uma) CDR originária de rato se liga especificamente ao LIF.

98. Método, de acordo com a reivindicação 97, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado.

99. Método, de acordo com a reivindicação 97 ou 98, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende pelo menos uma região *framework* derivada de uma região *framework* de anticorpo humano.

100. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 99, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante é humanizado.

101. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 100, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante é desimunizado.

102. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 101, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina.

103. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 102, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante é um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um *nanobody*.

104. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 103, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de

200 picomolar.

105. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 103, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 100 picomolar.

106. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 105, caracterizado pelo fato de que a (pelo menos uma) CDR originária de rato compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nós: 1-3, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 25, 26 ou 29.

107. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 106, caracterizado pelo fato de que a (pelo menos uma) CDR originária de rato compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nós: 1, 7, 11, 15, 17 e 19.

108. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 107, caracterizado pelo fato de que a (pelo menos uma) CDR originária de rato compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nós: 1, 9, 15, 21, 25 e 29.

109. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 108, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma região *framework* de imunoglobulina de origem humana compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. Nós: 44-70.

110. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 109, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia

pesada apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 9 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 15.

111. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 110, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF comprehende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 25 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 29.

112. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 111, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF comprehende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 9, uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 15, uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 25 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. Nº: 29.

113. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 112, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo recombinante comprehende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE

SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54.

114. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 112, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF comprehende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68.

115. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 114, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF comprehende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID.

DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68.

116. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 115, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é administrado por via intravenosa.

117. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 115, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é administrado por via intracerebral.

118. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 97 a 117, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de colón, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

119. Método de tratamento de um indivíduo com câncer, caracterizado por compreender a administração a um indivíduo de um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao

Fator Inibidor de Leucemia (LIF), em que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF comprehende uma sequência da cadeia pesada de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 71, 72 ou 74; e uma sequência da cadeia leve de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 75-78.

120. Método, de acordo com a reivindicação 119, caracterizado pelo fato de que a sequência da cadeia pesada de imunoglobulina é pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 72; e a sequência da cadeia leve de imunoglobulina é pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 76.

121. Método de preparação de um tratamento de câncer para o tratamento de um indivíduo com câncer, caracterizado por compreender a mistura de um carreador farmaceuticamente aceitável e um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), em que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF comprehende pelo menos uma região determinante de complementaridade (CDR) originária de rato e pelo menos uma região *framework* de imunoglobulina (FR) de origem humana, em que a (pelo menos uma) CDR originária de rato se liga especificamente ao LIF.

122. Método, de acordo com a reivindicação 121, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado.

123. Método, de acordo com a reivindicação 121 ou 122, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende pelo menos uma região *framework* derivada de uma região *framework* de anticorpo humano.

124. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 123, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é humanizado.

125. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 124, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é desimunizado.

126. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 125, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina.

127. Método, de acordo com a reivindicação 121 ou 125, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é um Fab, $F(ab)_2$, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um nanobody.

128. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 127, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar.

129. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 128, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 100 picomolar.

130. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 129, caracterizado pelo fato de que a

(pelo menos uma) CDR originária de rato compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 1-3, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 25, 26 ou 29.

131. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 130, caracterizado pelo fato de que a (pelo menos uma) CDR originária de rato compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 1, 9, 15, 21, 25 e 29.

132; Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 131, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma região *framework* de imunoglobulina de origem humana compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 44-70.

133. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 132, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 9 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 15.

134. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 133, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 25 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 29.

135. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 121 a 134, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF comprehende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9, uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15, uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29.

136. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 135, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF comprehende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54.

137. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 135, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante comprehende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia leve pelo menos cerca de 90%

idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68.

138. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 137, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF comprehende uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50, uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia pesada pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54, uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57, uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61, uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65 e uma sequência

de aminoácidos da FR4 da cadeia leve pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68.

139. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 138, caracterizado pelo fato de que o carreador farmaceuticamente aceitável é adequado para administração intravenosa.

140. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 138, caracterizado pelo fato de que o carreador farmaceuticamente aceitável é adequado para administração intracerebral.

141. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 140, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

142. Método de preparação de um tratamento de câncer, caracterizado por compreender a mistura de um carreador farmaceuticamente aceitável e um anticorpo recombinante que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), em que o anticorpo recombinante que se liga especificamente ao LIF compreende uma sequência da cadeia pesada de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 71, 72 ou 74; e uma sequência da cadeia leve de imunoglobulina com uma sequência de aminoácidos pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 75-78.

143. Método, de acordo com a reivindicação 142,

caracterizado pelo fato de que a sequência da cadeia pesada de imunoglobulina é pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72; e a sequência da cadeia leve de imunoglobulina é pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76.

144. Anticorpo recombinante **caracterizado** pelo fato de que se liga ao LIF, compreendendo:

uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1,

uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9,

uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15,

uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia pesada pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 45,

uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia pesada pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 49,

uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia pesada pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 50,

uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia pesada pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 54,

uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21,

uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25,

uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29,

uma sequência de aminoácidos da FR1 da cadeia leve pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 57,

uma sequência de aminoácidos da FR2 da cadeia leve pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 61,

uma sequência de aminoácidos da FR3 da cadeia leve pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 65, e

uma sequência de aminoácidos da FR4 da cadeia leve pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 68.

145. Anticorpo recombinante caracterizado pelo fato de que se liga especificamente ao LIF, o anticorpo compreendendo:

uma região variável da cadeia pesada humanizada pelo menos 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72, e

uma região variável da cadeia leve humanizada pelo menos 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76.

146. Anticorpo recombinante caracterizado pelo fato de que se liga especificamente ao LIF, compreendendo:

a) uma CDR1 da cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 1-7 ou 33;

b) uma CDR2 da cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS.

DE SEQ. N^{os}: 9-13 ou 35; e

c) uma CDR3 da cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS.

DE SEQ. N^{os}: 15-19 ou 37,

em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF.

147. Anticorpo recombinante **caracterizado** pelo fato de que se liga especificamente ao LIF, compreendendo:

a) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 21-23 ou 39;

b) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 25-27 ou 41; e

c) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 29, 30 ou 43,

em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF.

148. Anticorpo recombinante **caracterizado** pelo fato de que se liga ao LIF, o anticorpo compreendendo:

um domínio variável da cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 1, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 9 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia pesada apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 15, e

um domínio variável da cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos da CDR1 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21, uma sequência de aminoácidos da CDR2 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 e uma sequência de aminoácidos da CDR3 da cadeia leve apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29.

149. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 148, caracterizado pelo fato de que o anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72.

150. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 148, caracterizado pelo fato de que o anticorpo compreende uma região variável da cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76.

151. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 148, caracterizado pelo fato de que o anticorpo compreende:

uma região variável da cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72; e

uma região variável da cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76.

152. Anticorpo recombinante caracterizado pelo fato de que se liga especificamente ao LIF, compreendendo:

a) uma cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 91-94; e

b) uma cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 87-90,

em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF.

153. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 152, caracterizado pelo fato de que:

a cadeia leve possui a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 91-94; e

a cadeia pesada possui a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N^{os}: 87-90.

154. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 152, caracterizado pelo fato de que:

a cadeia leve possui a sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 92; e

a cadeia pesada possui a sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N^º: 88.

155. Anticorpo recombinante caracterizado pelo fato de que se liga ao LIF, o anticorpo compreendendo:

uma CDR1 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica ao ID. DE SEQ. N^º: 1,

uma CDR2 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica ao ID. DE SEQ. N^º: 9,

uma CDR3 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica ao ID. DE SEQ. N^º: 15,

uma CDR1 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica ao ID. DE SEQ. N^º: 21,

uma CDR2 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica ao ID. DE SEQ. N^º: 25,

e

uma CDR3 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica ao ID. DE SEQ. N°: 29.

156. Anticorpo recombinante **caracterizado** pelo fato de que se liga ao LIF, o anticorpo compreendendo:

uma CDR1 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos que contém, no máximo, 3, 2 ou 1 substituições, deleções ou inserções de aminoácidos, quando comparada com o ID. DE SEQ. N°: 1,

uma CDR2 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos que contém, no máximo, 3, 2 ou 1 substituições, deleções ou inserções de aminoácidos, quando comparada com o ID. DE SEQ. N°: 9,

uma CDR3 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos que contém, no máximo, 3, 2 ou 1 substituições, deleções ou inserções de aminoácidos, quando comparada com o ID. DE SEQ. N°: 15,

uma CDR1 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos que contém, no máximo, 3, 2 ou 1 substituições, deleções ou inserções de aminoácidos, quando comparada com o ID. DE SEQ. N°: 21,

uma CDR2 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos que contém, no máximo, 3, 2 ou 1 substituições, deleções ou inserções de aminoácidos, quando comparada com o ID. DE SEQ. N°: 25, e

uma CDR3 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos que contém, no máximo, 3, 2 ou 1 substituições, deleções ou inserções de aminoácidos, quando comparada com o ID. DE SEQ. N°: 29.

157. Anticorpo recombinante **caracterizado** por se ligar

ao LIF e competir com um anticorpo definido por:

uma CDR1 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1,

uma CDR2 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9,

uma CDR3 da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15,

uma CDR1 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21,

uma CDR2 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25, e

uma CDR3 da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29.

158. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 155 a 157, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é humanizado.

159. Composição farmacêutica caracterizada por compreender o anticorpo recombinante, conforme definido em qualquer uma das reivindicações precedentes.

160. Anticorpo monoclonal isolado caracterizado pelo fato de que, quando ligado ao LIF humano, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos um dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

161. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos A13.

162. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo

monoclonal se liga a pelo menos I14.

163. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos R15.

164. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos H16.

165. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos P17.

166. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos C18.

167. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos H19.

168. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos N20.

169. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos Q25.

170. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos Q29.

171. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos Q32.

172. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo

monoclonal se liga a pelo menos D120.

173. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos R123.

174. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos S127.

175. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos N128.

176. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos L130.

177. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos C131.

178. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos C134.

179. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos S135.

180. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos H138.

181. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 160 a 180, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a duas alfa-hélices distintas de LIF humano, em que as duas alfa-hélices distintas estão separadas por diversos aminoácidos.

182. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 160 a 181, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal bloqueia a ligação de LIF humano à gp130 humana.

183. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 160 a 181, caracterizado pelo fato de que o anticorpo bloqueia a atividade biológica de LIF humano em modelo de cultura de células.

184. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 183, caracterizado pelo fato de que a atividade biológica é fosforilação de STAT3 induzida por LIF.

185. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 160 a 184, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é quimérico, humanizado ou humano.

186. Composição farmacêutica caracterizada por compreender o anticorpo monoclonal isolado, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 160 a 185, compreendendo ainda um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

187. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 186, caracterizada por ser formulada para injeção intravenosa.

188. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 160 a 185 ou composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 186 ou 187, caracterizado por ser usado em um método de tratamento de câncer.

189. Método de tratamento de um indivíduo diagnosticado ou suspeito de ter câncer, caracterizado por compreender a

administração ao indivíduo do anticorpo monoclonal, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 160 a 185, ou da composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 187 ou 187.

190. Anticorpo monoclonal isolado, caracterizado pelo fato de que, quando ligado ao LIF humano, o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos dois dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

191. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 190, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos três dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

192. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 190, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos cinco dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

193. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 190, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos 10 dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

194. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 190, caracterizado pelo fato de que o anticorpo

monoclonal se liga a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

195. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 190 a 194, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a duas alfa-hélices distintas de LIF humano, em que as duas alfa-hélices distintas estão separadas por diversos aminoácidos.

196. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 190 a 195, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal bloqueia a ligação de LIF humano à gp130 humana.

197. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 190 a 196, caracterizado pelo fato de que o anticorpo bloqueia a atividade biológica de LIF humano em modelo de cultura de células.

198. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 197, caracterizado pelo fato de que a atividade biológica é fosforilação de STAT3 induzida por LIF.

199. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 190 a 198, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é quimérico, humanizado ou humano.

200. Composição farmacêutica caracterizada por compreender o anticorpo monoclonal isolado, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 190 a 199, compreendendo ainda um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

201. Composição farmacêutica, de acordo com a

reivindicação 200, caracterizada por ser formulada para injeção intravenosa.

202. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 190 a 199 ou composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 200 ou 201, caracterizado por ser usado em um método de tratamento de câncer.

203. Método de tratamento de um indivíduo diagnosticado ou suspeito de ter câncer, caracterizado por compreender a administração ao indivíduo do anticorpo monoclonal, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 190 a 199, ou da composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 200 ou 201.

204. Anticorpo monoclonal isolado, caracterizado pelo fato de que a VH-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VH-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VH-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VL-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VL-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VL-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos que

difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, e em que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos um dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

205. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 204, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos dois dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

206. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 204, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos cinco dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

207. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 204, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos 10 dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

208. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 204, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

209. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 204 a 208, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a duas alfa-hélices distintas de LIF humano, em que as duas alfa-hélices distintas estão separadas por diversos aminoácidos.

210. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 204 a 209, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal bloqueia a ligação de LIF humano à gp130 humana.

211. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 204 a 210, caracterizado pelo fato de que o anticorpo bloqueia a atividade biológica de LIF humano em modelo de cultura de células.

212. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 211, caracterizado pelo fato de que a atividade biológica é fosforilação de STAT3 induzida por LIF.

213. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 204 a 212, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é quimérico, humanizado ou humano.

214. Composição farmacêutica caracterizada por compreender o anticorpo monoclonal isolado, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 204 a 213, compreendendo ainda um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

215. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 214, caracterizada por ser formulada para injeção intravenosa.

216. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 204 a 213 ou composição

farmacêutica, de acordo com a reivindicação 214 ou 215, **caracterizado** por ser usado em um método de tratamento de câncer.

217. Método de tratamento de um indivíduo diagnosticado ou suspeito de ter câncer, **caracterizado** por compreender a administração ao indivíduo de um anticorpo monoclonal, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 204 a 216, ou da composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 214 ou 215.

218. Anticorpo monoclonal isolado, **caracterizado** pelo fato de que a VH-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VH-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VH-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 95 (TSWEWDLDF) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VL-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLDSDGHTYLN) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VL-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, em que a VL-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos que difere daquela apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT) por 0, 1, 2, 3 ou 4 resíduos de aminoácidos, e em que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos um dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29,

Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

219. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 218, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos dois dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

220. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 218, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos cinco dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

221. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 218, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a pelo menos 10 dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

222. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 218, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

223. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 218 a 222, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal se liga a duas alfa-hélices distintas de LIF humano, em que as duas alfa-hélices

distintas estão separadas por diversos aminoácidos.

224. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 218 a 223, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal bloqueia a ligação de LIF humano à gp130 humana.

225. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 218 a 224, caracterizado pelo fato de que o anticorpo bloqueia a atividade biológica de LIF humano em modelo de cultura de células.

226. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com a reivindicação 225, caracterizado pelo fato de que a atividade biológica é fosforilação de STAT3 induzida por LIF.

227. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 218 a 226, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é quimérico, humanizado ou humano.

228. Composição farmacêutica caracterizada por compreender o anticorpo monoclonal isolado, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 218 a 227, compreendendo ainda um diluente, carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

229. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 228, caracterizada por ser formulada para injeção intravenosa.

230. Anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 218 a 227 ou composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 228 ou 229, caracterizado por ser usado em um método de tratamento de câncer.

231. Método de tratamento de um indivíduo diagnosticado

ou suspeito de ter câncer, **caracterizado** por compreender a administração ao indivíduo de um anticorpo monoclonal, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 218 a 227, ou da composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 228 ou 229.

232. Anticorpo recombinante **caracterizado** pelo fato de que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), compreendendo: uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 2; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 10; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15; uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 22; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 26; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29.

233. Anticorpo recombinante **caracterizado** pelo fato de que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), compreendendo: uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 3; uma região determinante de complementaridade

da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 16; uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29.

234. Anticorpo recombinante caracterizado pelo fato de que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), compreendendo: uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 3; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 10; uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 16; uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 22; e uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 26; e uma região determinante de complementaridade da cadeia

leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29.

235. Anticorpo recombinante caracterizado pelo fato de que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), compreendendo:

a) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 3;

b) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 10;

c) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 16;

d) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 22;

e) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 26; e

f) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29,

em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF.

236. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 235, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado.

237. Anticorpo recombinante, de acordo a reivindicação 235 ou 236, caracterizado pelo fato de que o anticorpo

recombinante é humanizado.

238. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 235 a 237, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é desimunizado.

239. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 235 a 238, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina.

240. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 235 a 238, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um *nanobody*.

241. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 235 a 240, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar.

242. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 235 a 240, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 100 picomolar.

243. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 235 a 242, caracterizado pelo fato de que a VH-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), em que a VH-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID.

DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT).

244. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 235 a 242, caracterizado pelo fato de que a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 95 (TSWEWDLDF), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT).

245. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 235 a 244, caracterizado por compreender uma sequência da VH pelo menos cerca de 80% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72; e uma sequência da VL pelo menos cerca de 80% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76.

246. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 245, caracterizado por compreender uma sequência da VH pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 72; e uma sequência da VL pelo menos cerca de 90% idêntica à sequência

de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 76.

247. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 235 a 246, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante bloqueia a ligação de LIF humano à gp130 humana.

248. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 235 a 247, caracterizado pelo fato de que, quando ligado ao LIF, se liga a pelo menos um dos seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

249. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 248, caracterizado pelo fato de que, quando ligado ao LIF, se liga a todos os seguintes resíduos: A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, H138 do ID. DE SEQ. N°: 98.

250. Composição farmacêutica caracterizada por compreender o anticorpo recombinante, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 235 a 249 e um carreador farmaceuticamente aceitável.

251. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 235 a 249, ou composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 250, caracterizado por ser usado em um método de tratamento de câncer.

252. Método de tratamento de câncer em um indivíduo, caracterizado por compreender a administração do anticorpo recombinante, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 235 a 249, ou da composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 250 ao indivíduo.

253. Uso da reivindicação 252, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

254. Método, de acordo com a reivindicação 253, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

255. Método de preparação de um tratamento de câncer para o tratamento de um indivíduo com câncer, caracterizado por compreender a mistura de um carreador farmaceuticamente aceitável e do anticorpo recombinante, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 235 a 249.

256. Anticorpo recombinante caracterizado pelo fato de que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), compreendendo:

g) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 1 (VH-CDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 4-7 ou 33;

h) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 2 (VH-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 11-13 ou 35;

i) uma região determinante de complementaridade da cadeia pesada 3 (VH-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 17-19 ou 37;

j) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 1 (VL-CDR1) que compreende uma sequência de

aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 21-23 ou 39;

k) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 2 (VL-CDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 25-27 ou 41; e

l) uma região determinante de complementaridade da cadeia leve 3 (VL-CDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer um dos IDS. DE SEQ. N°s: 29, 30 ou 43;

em que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF.

257. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 256, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado.

258. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 256 ou 257, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é humanizado.

259. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 256 a 258, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é desimunizado.

260. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 256 a 259, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina.

261. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 256 a 259, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um *nanobody*.

262. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 256 a 261, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar.

263. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 256 a 262, caracterizado pelo fato de que a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 6 (NAWMH), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 12 (IKDKSDNYAT), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 18 (WEWYLD), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 22 (QSLLSDGHTY), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 26 (SVS), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT).

264. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 256 a 263, caracterizado pelo fato de que a VH-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 7 (SKFMY), em que a VH-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 13 (WIYPGDGDTEYNQKFSE), em que a VH-CDR3 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 19 (RDYHSSHFAY), em que a VL-CDR1 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 23 (RSSQSLLHNNGNTYLS), em que a VL-CDR2 comprehende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 27 (QVSNRFS), e em que a VL-CDR3 comprehende uma sequência de

aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 30 (GQGTQYPYT).

265. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 256 a 264, caracterizado pelo fato de que a VH-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 33 (TAGMQ), em que a VH-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 35 (WINTQSGEPQYVDDFRG), em que a VH-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 37 (WALYSEYDVMFY), em que a VL-CDR1 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 39 (KASENVDSYVS), em que a VL-CDR2 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 41 (GASNRYT), e em que a VL-CDR3 compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 43 (GQSYRYPPT).

266. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 256 a 265, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante bloqueia a ligação de LIF humano à gp130 humana.

267. Composição farmacêutica caracterizada por compreender o anticorpo recombinante, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 256 a 266 e um carreador farmaceuticamente aceitável.

268. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 256 a 266, ou composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 267, caracterizado por ser usado em um método de tratamento de câncer.

269. Uso da reivindicação 268, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

270. Método de tratamento de câncer em um indivíduo, caracterizado por compreender a administração do anticorpo recombinante, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 256 a 266, ou da composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 267 ao indivíduo.

271. Método, de acordo com a reivindicação 270, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de colón, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

272. Método de preparação de um tratamento de câncer para o tratamento de um indivíduo com câncer, caracterizado por compreender a mistura de um carreador farmaceuticamente aceitável e do anticorpo recombinante, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 256 a 266.

273. Anticorpo recombinante caracterizado pelo fato de que se liga especificamente ao Fator Inibidor de Leucemia (LIF), compreendendo:

a) uma VH-CDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 1 (GFTFSHAWMH);

b) uma VH-CDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 9 (QIKAKSDDYATYYAESVKG);

c) uma VH-CDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 15 (TCWEWDLDF),

d) uma VL-CDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 21 (RSSQSLLSDGHTYLN),

e) uma VL-CDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 25 (SVSNLES); e

f) uma VL-CDR3 que compreende uma sequência de

aminoácidos apresentada no ID. DE SEQ. N°: 29 (MQATHAPPYT); em que o resíduo de cisteína do ID. DE SEQ. N°: 15 é qualquer aminoácido, exceto tirosina, triptofano, histidina, lisina ou arginina.

274. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 273, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga ao LIF glicosilado.

275. Anticorpo recombinante, de acordo com a reivindicação 273 ou 274, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é humanizado.

276. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 273 a 275, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é desimunizado.

277. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 273 a 276, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante compreende duas cadeias pesadas de imunoglobulina e duas cadeias leves de imunoglobulina.

278. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 273 a 276, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante é um Fab, F(ab)₂, anticorpo de domínio único, um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um *nanobody*.

279. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 273 a 261, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante se liga especificamente ao LIF com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que cerca de 200 picomolar.

280. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 273 a 279, caracterizado pelo fato de que o anticorpo recombinante bloqueia a ligação de LIF humano à

gp130 humana.

281. Composição farmacêutica caracterizada por compreender o anticorpo recombinante, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 273 a 280 e um carreador farmaceuticamente aceitável.

282. Anticorpo recombinante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 273 a 280, ou composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 281, caracterizado por ser usado em um método de tratamento de câncer.

283. Método de tratamento de câncer em um indivíduo, caracterizado por compreender a administração do anticorpo recombinante, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 273 a 266, ou da composição farmacêutica, conforme definido na reivindicação 281 ao indivíduo.

284. Uso da reivindicação 282, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

285. Método, de acordo com a reivindicação 283, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende glioblastoma, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão.

286. Método de preparação de um tratamento de câncer para o tratamento de um indivíduo com câncer, caracterizado por compreender a mistura de um carreador farmaceuticamente aceitável e do anticorpo recombinante, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 273 a 280.

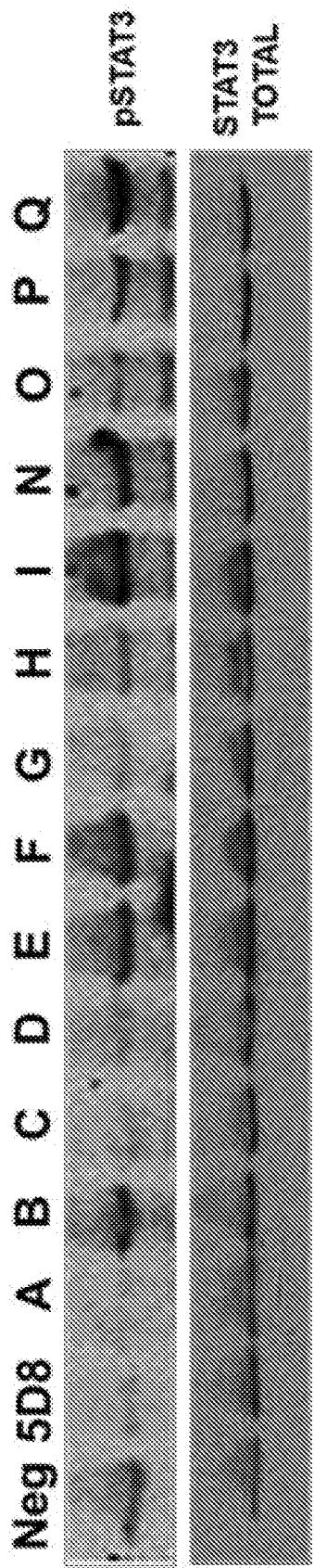


Fig. 1

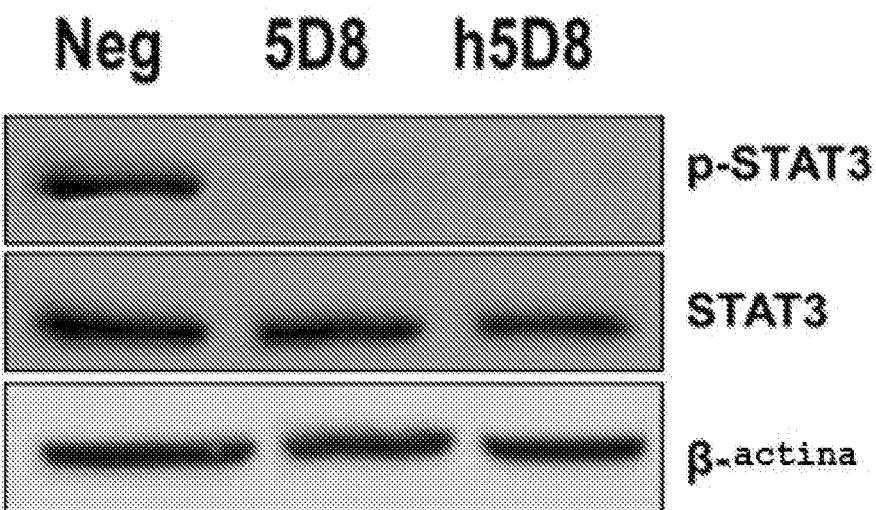


Fig. 2A

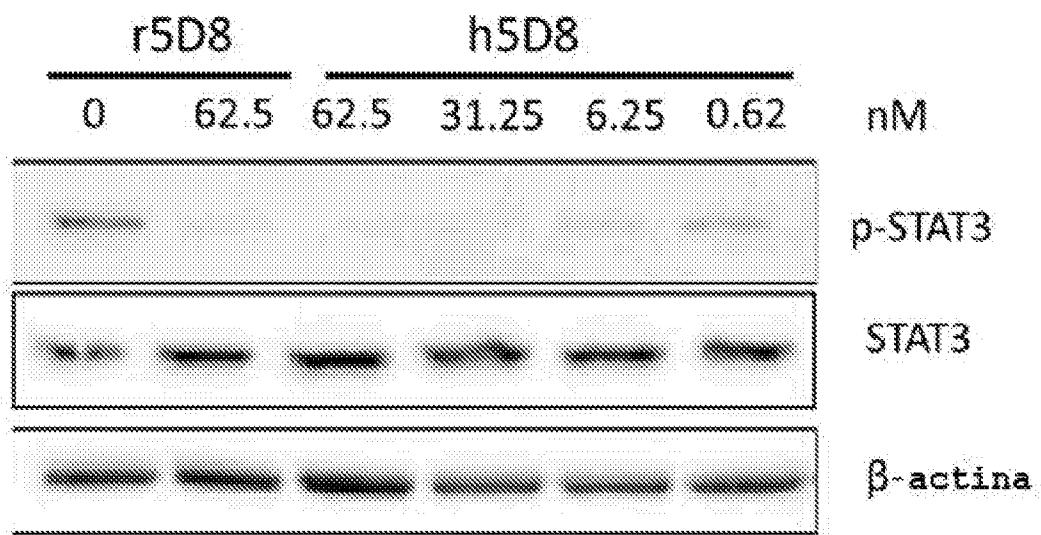


Fig. 2B

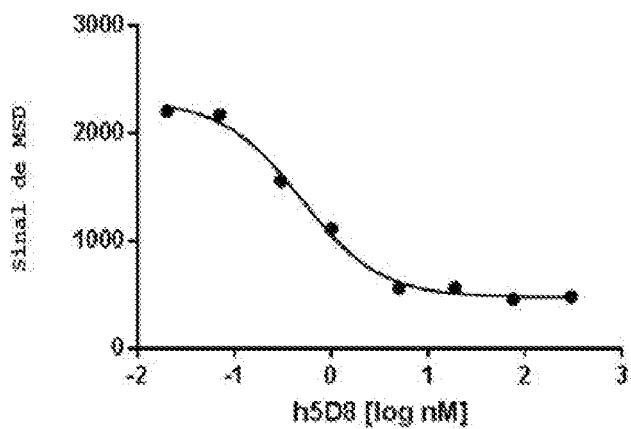


Fig. 3A

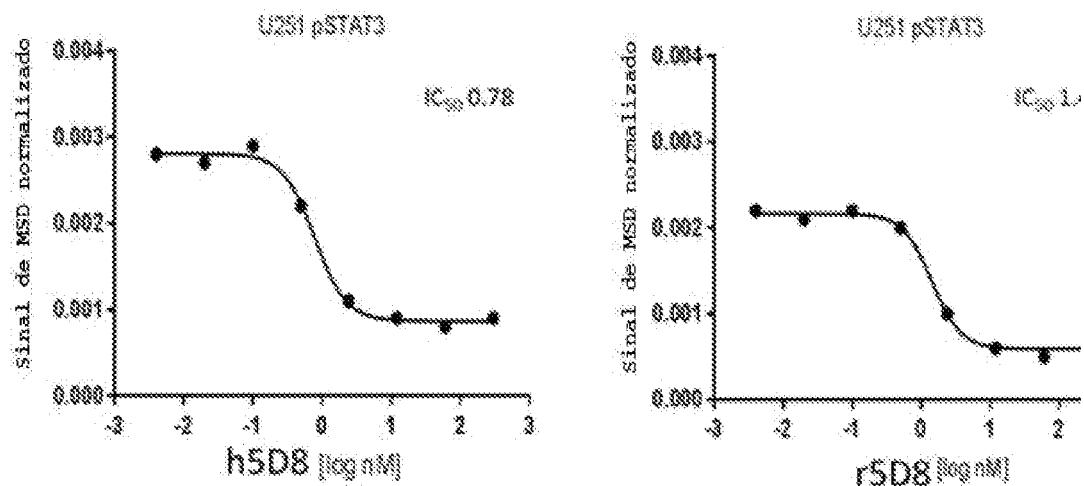


Fig. 3B

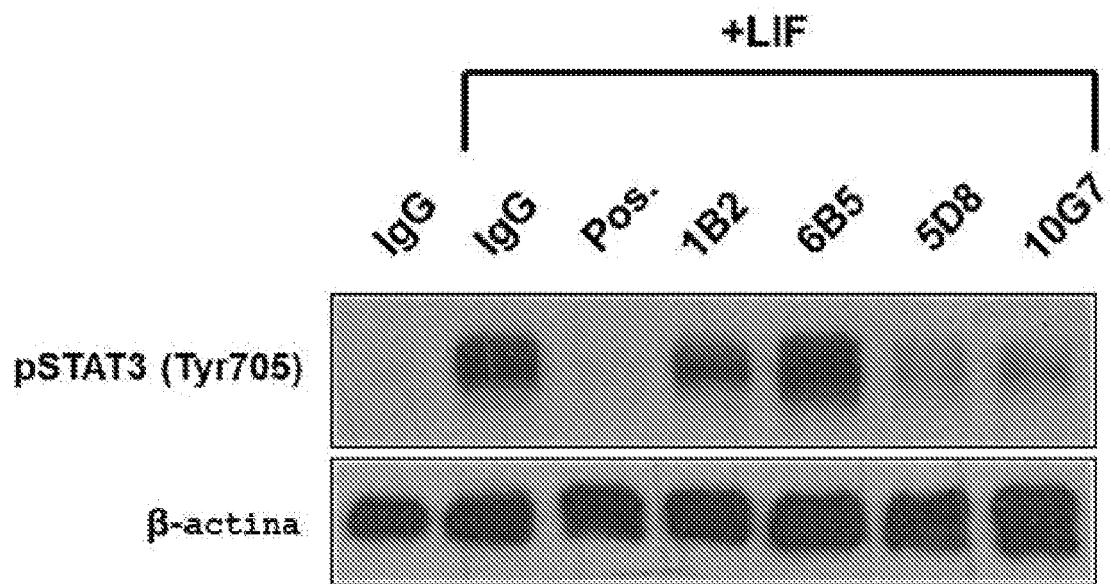


Fig. 4

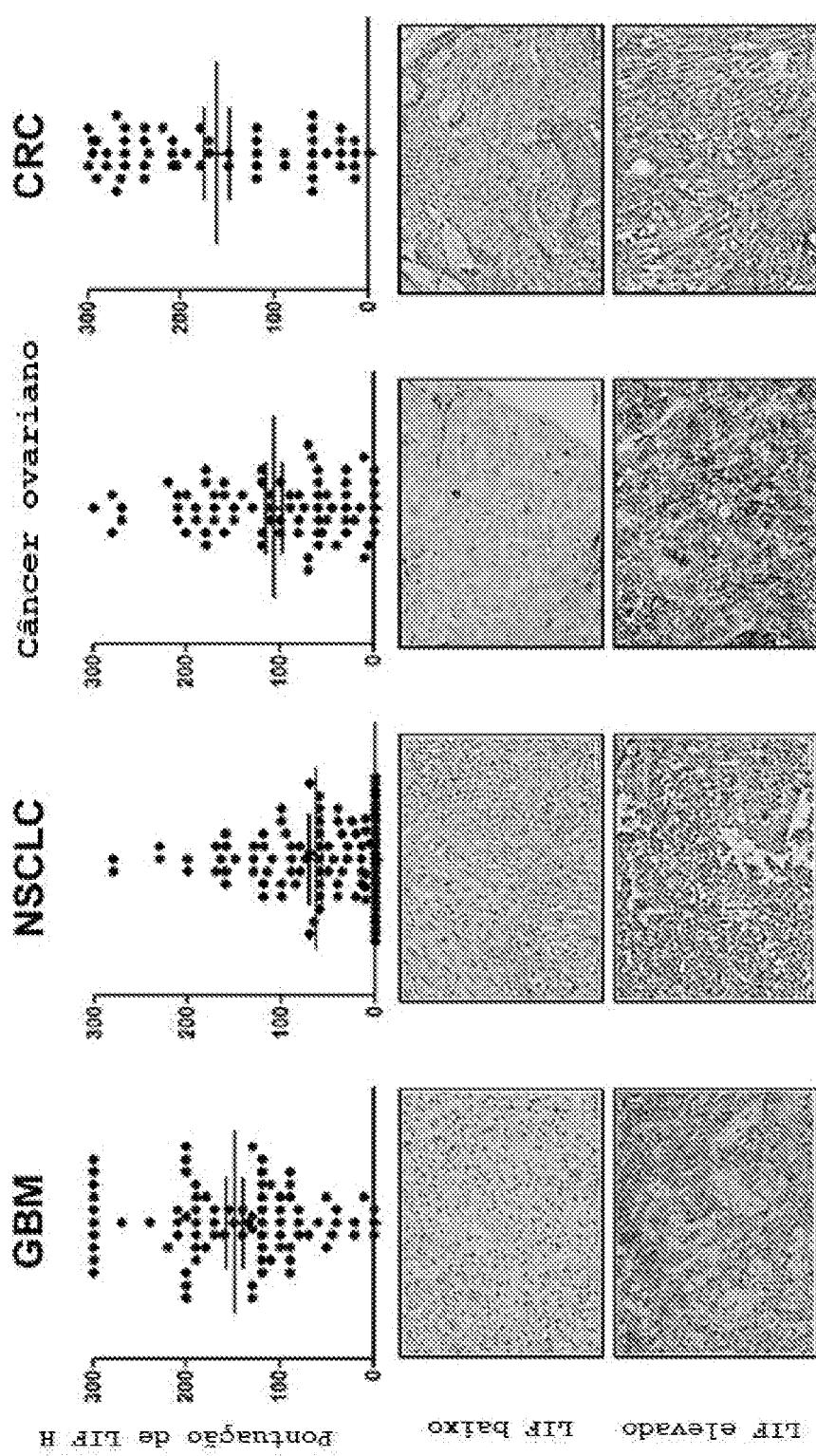


Fig. 5

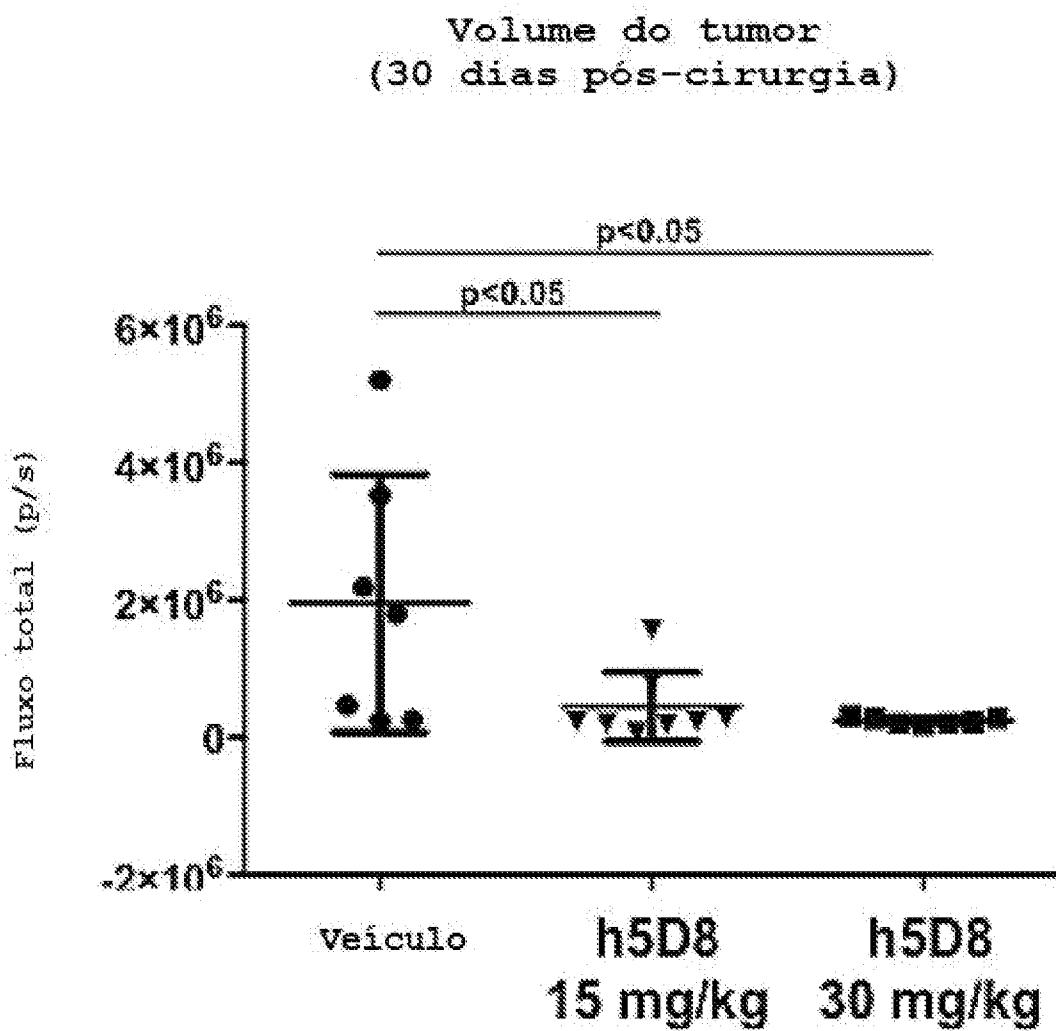


Fig. 6

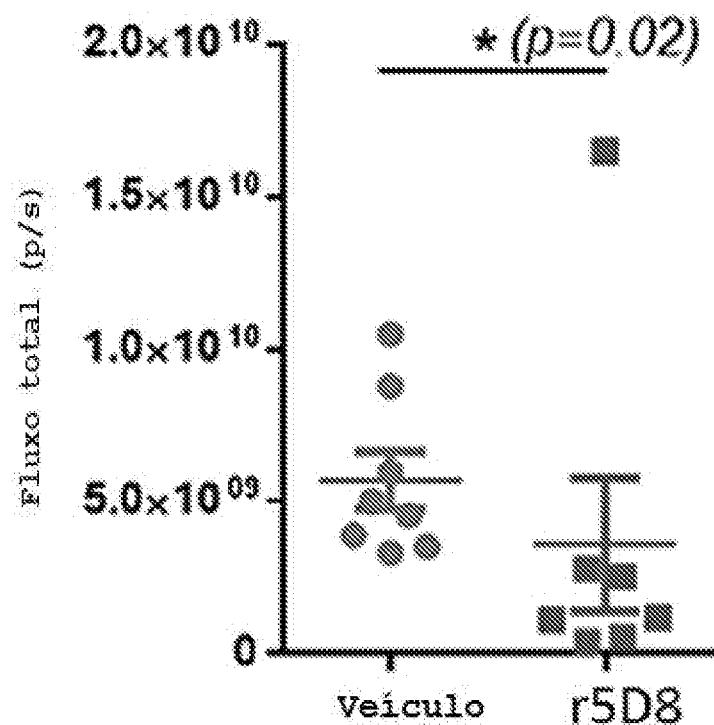


Fig. 7A

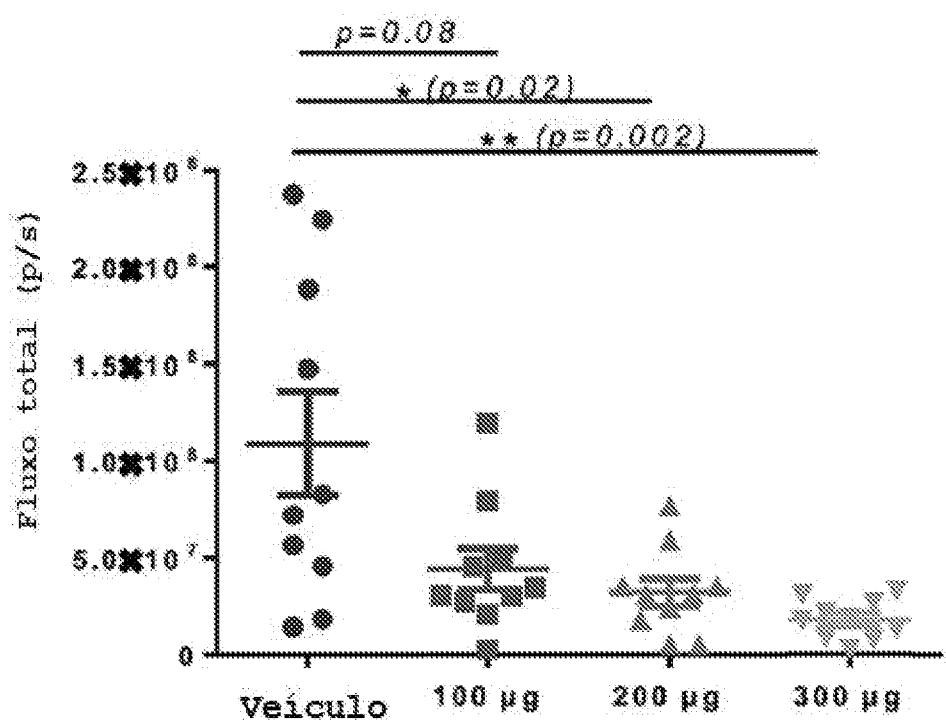


Fig. 7B

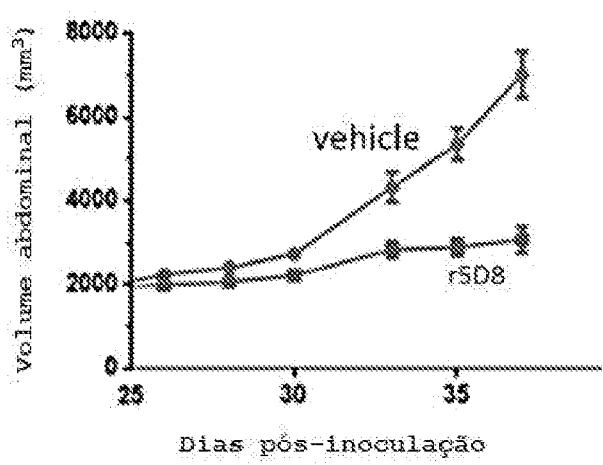


Fig. 8A

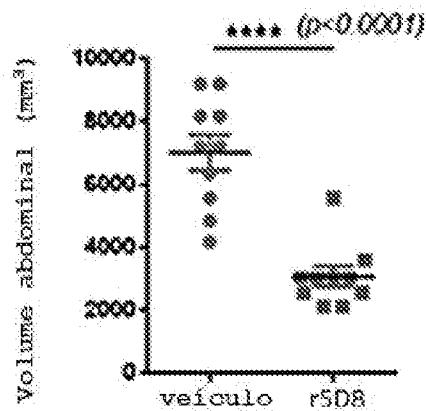


Fig. 8B

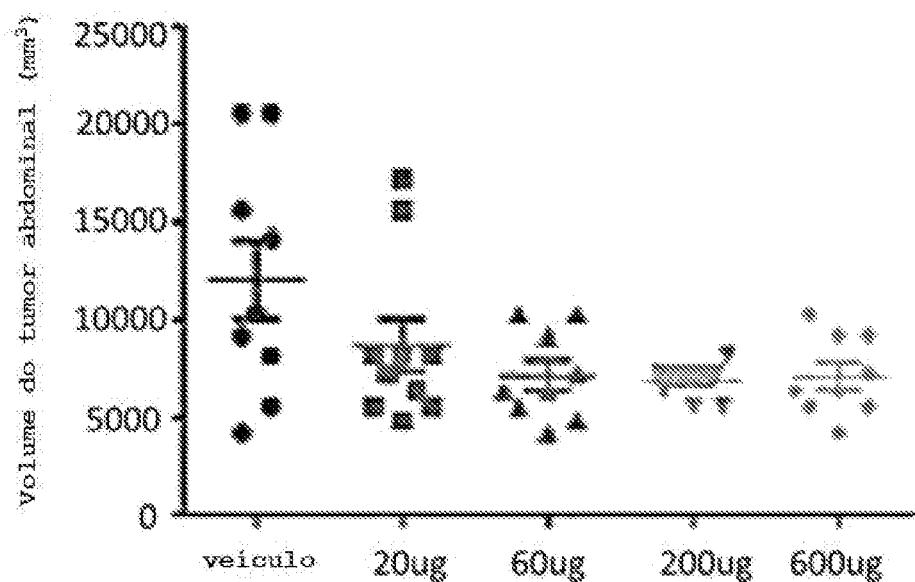


Fig. 8C

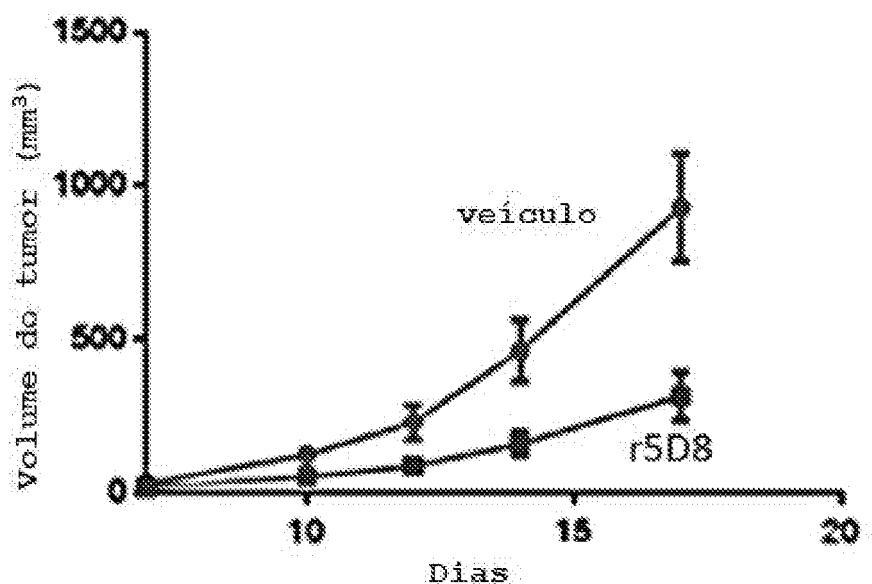


Fig. 9A

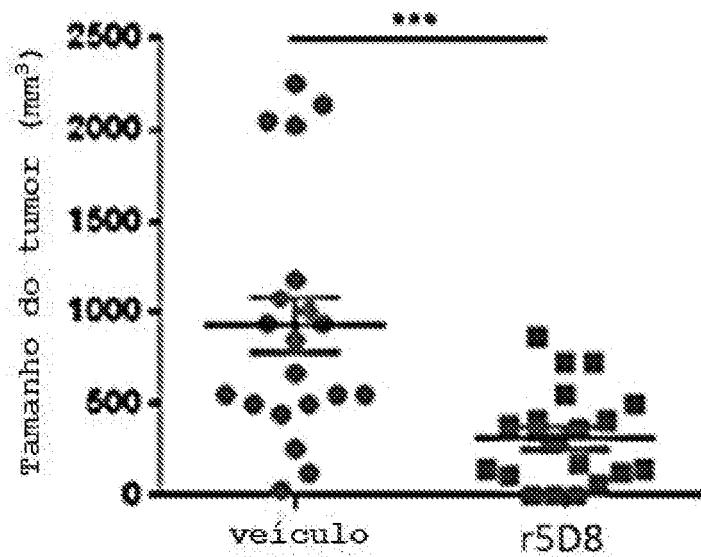


Fig. 9B

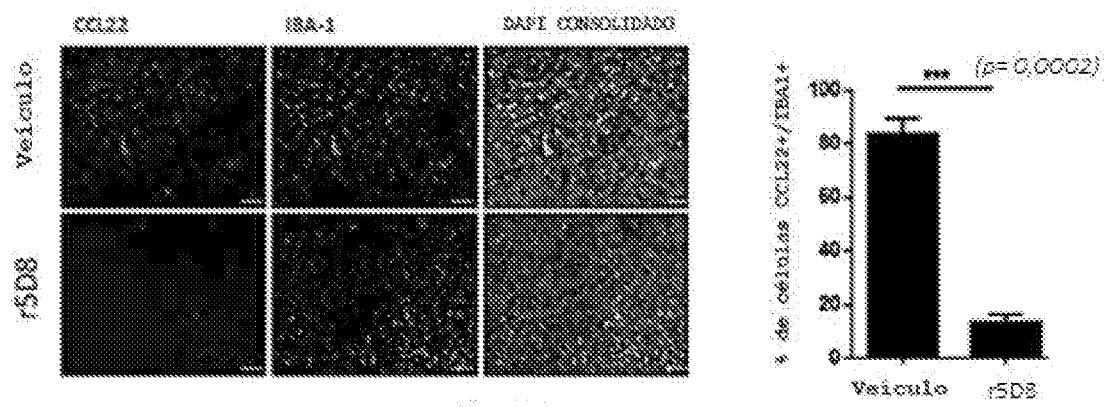


Fig. 10A

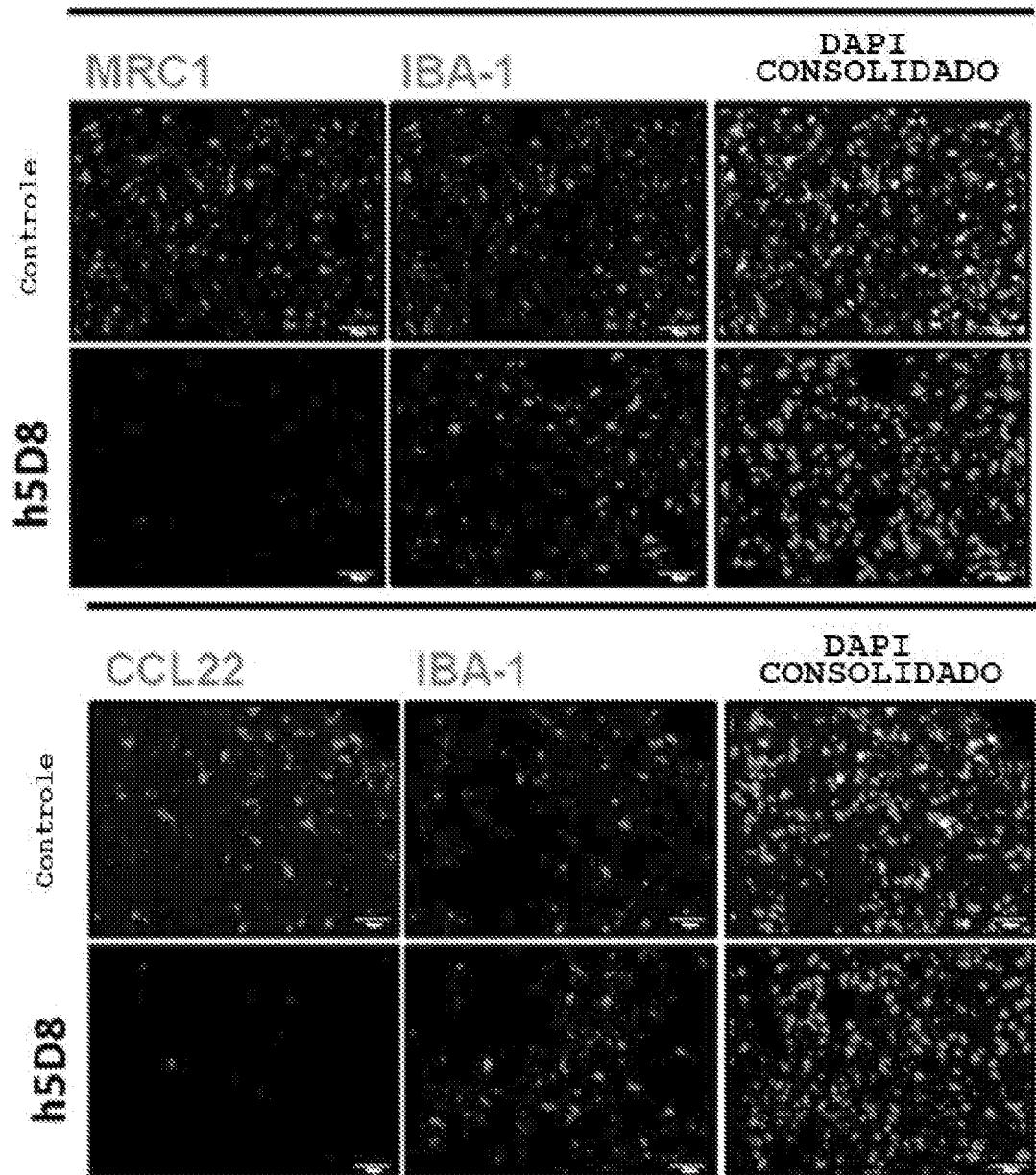


Fig. 10B

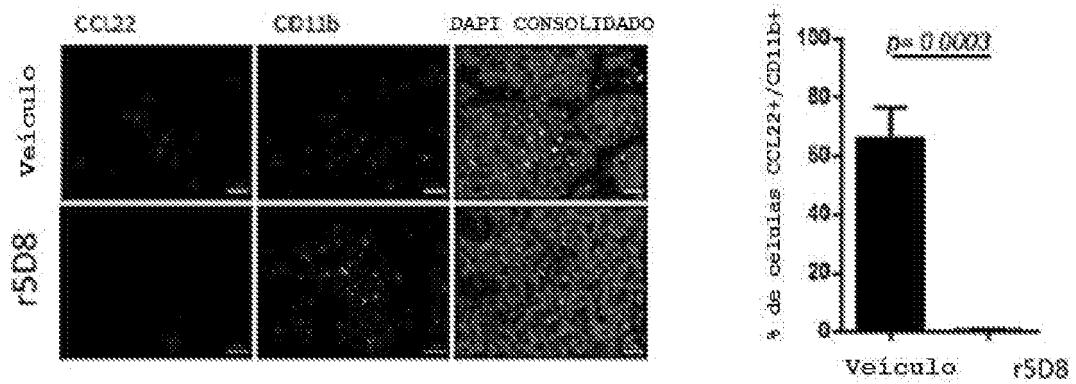


Fig. 10C

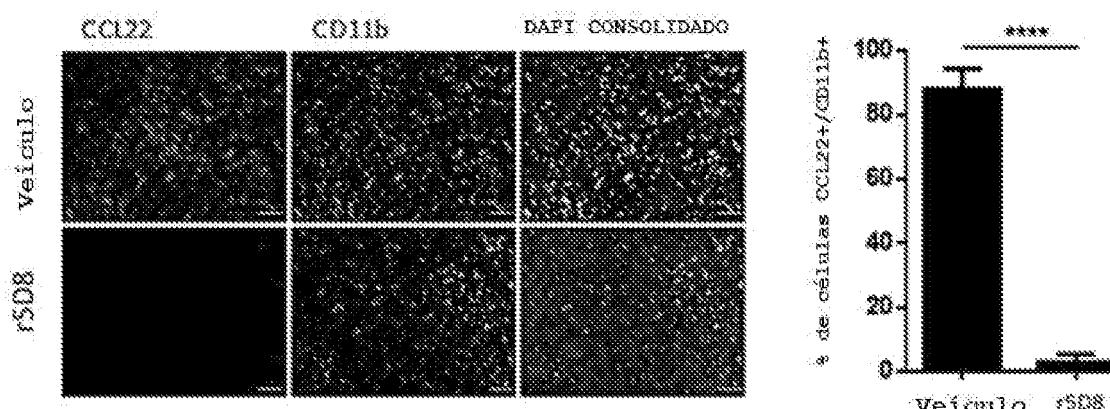


Fig. 10D

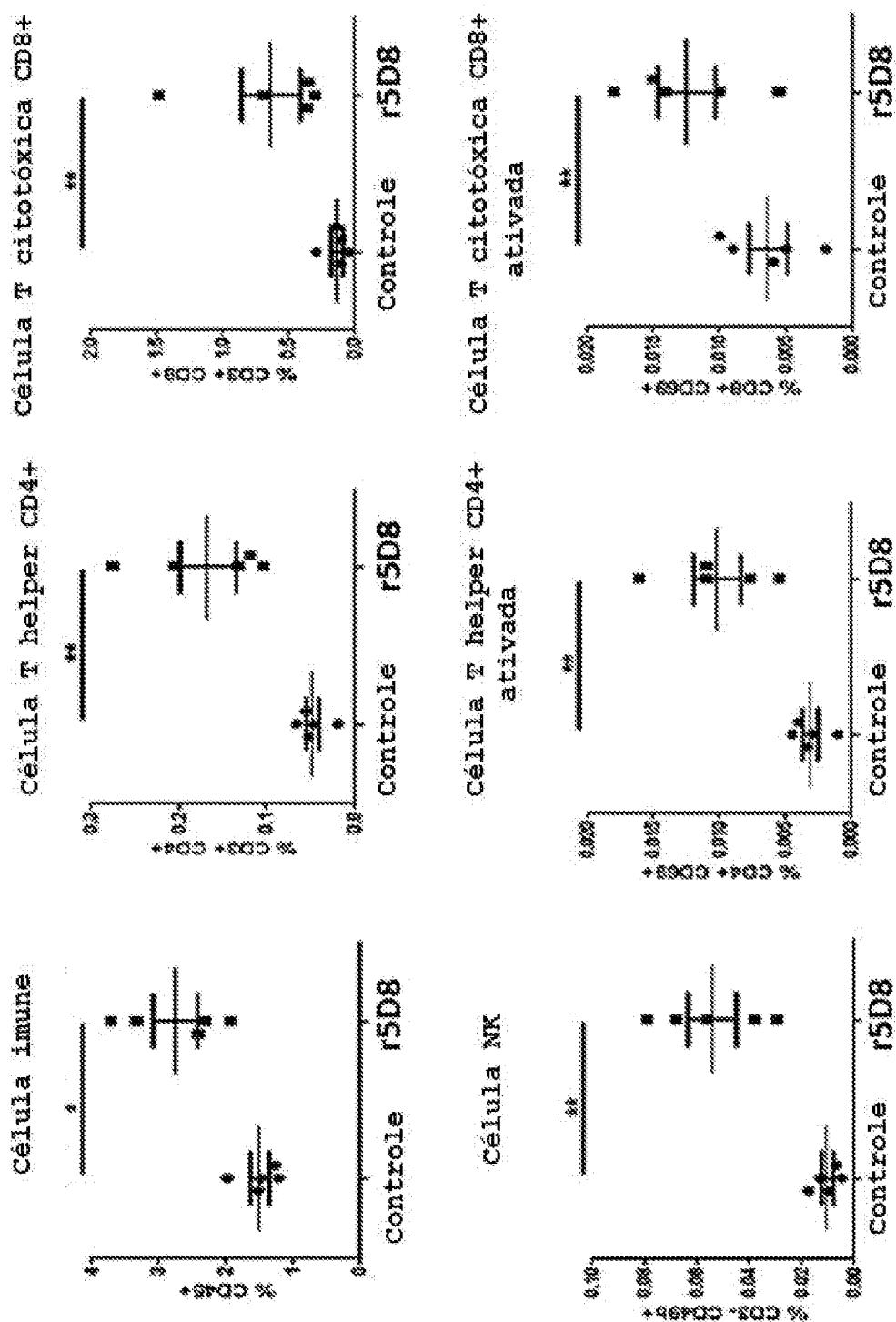


Fig. 11A

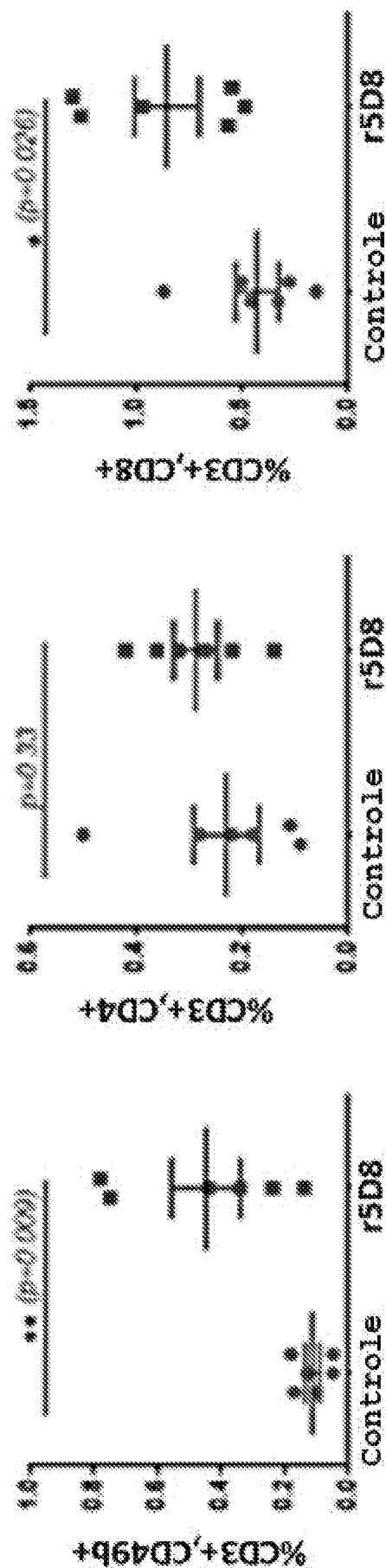
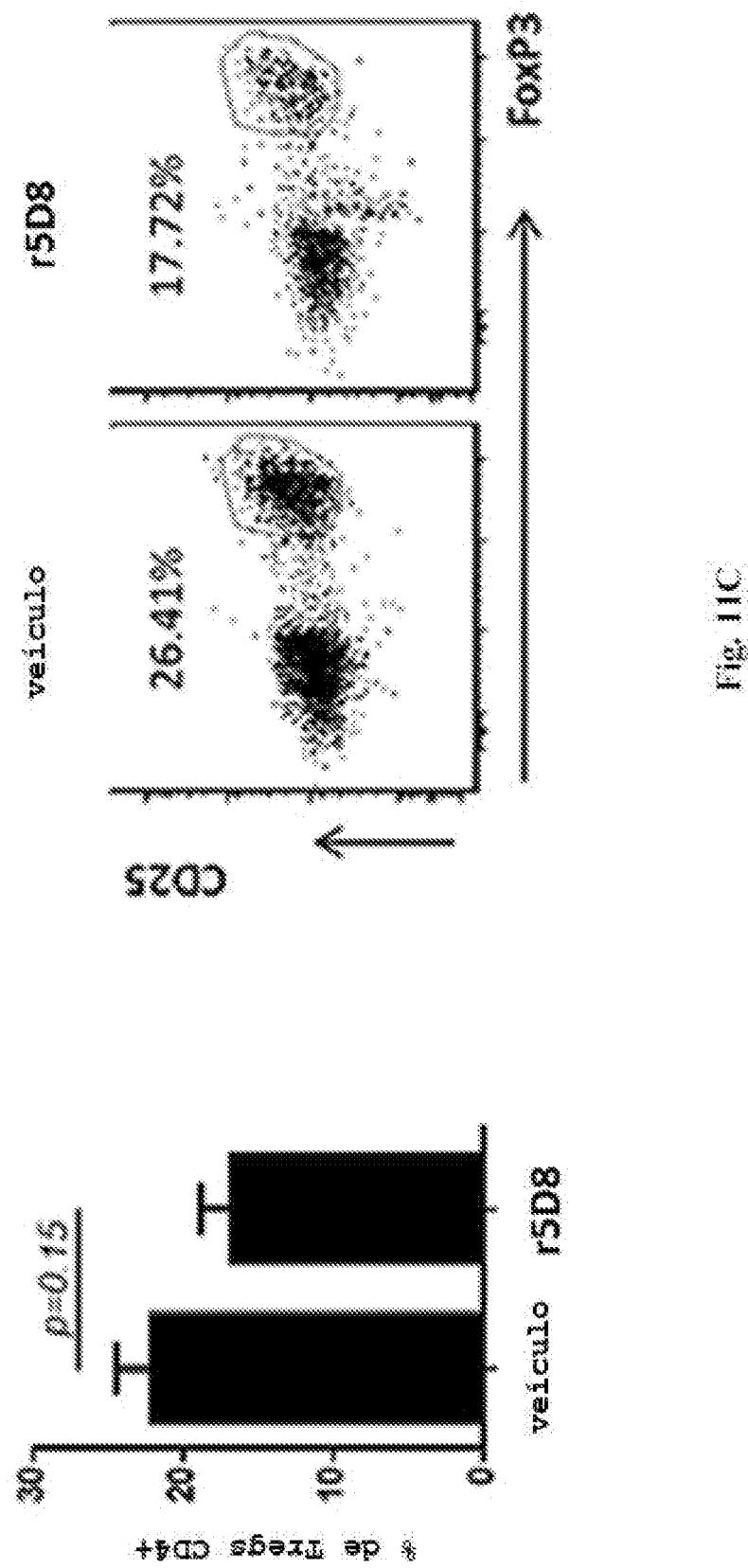


Fig. 11B



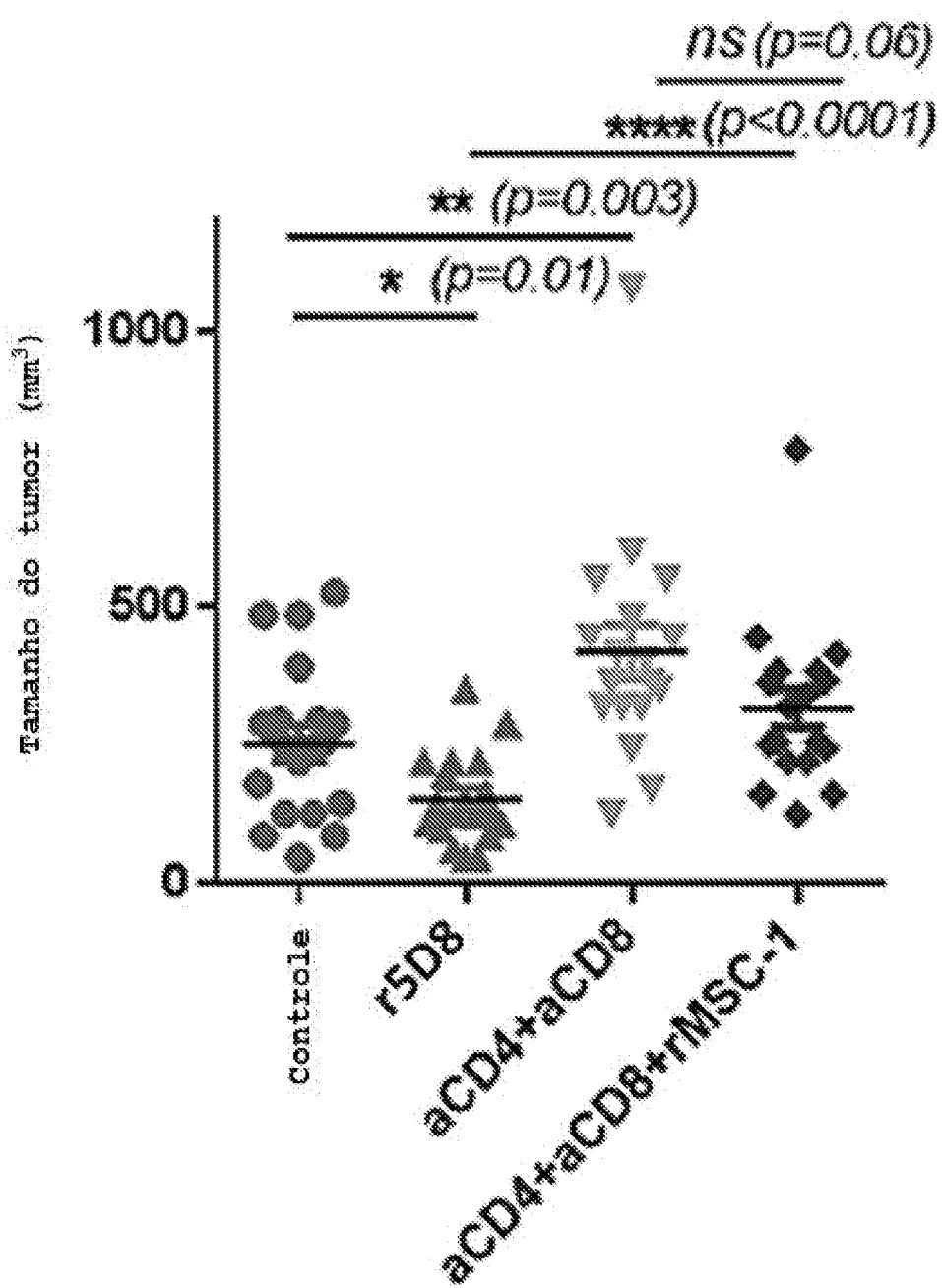


Fig. 12

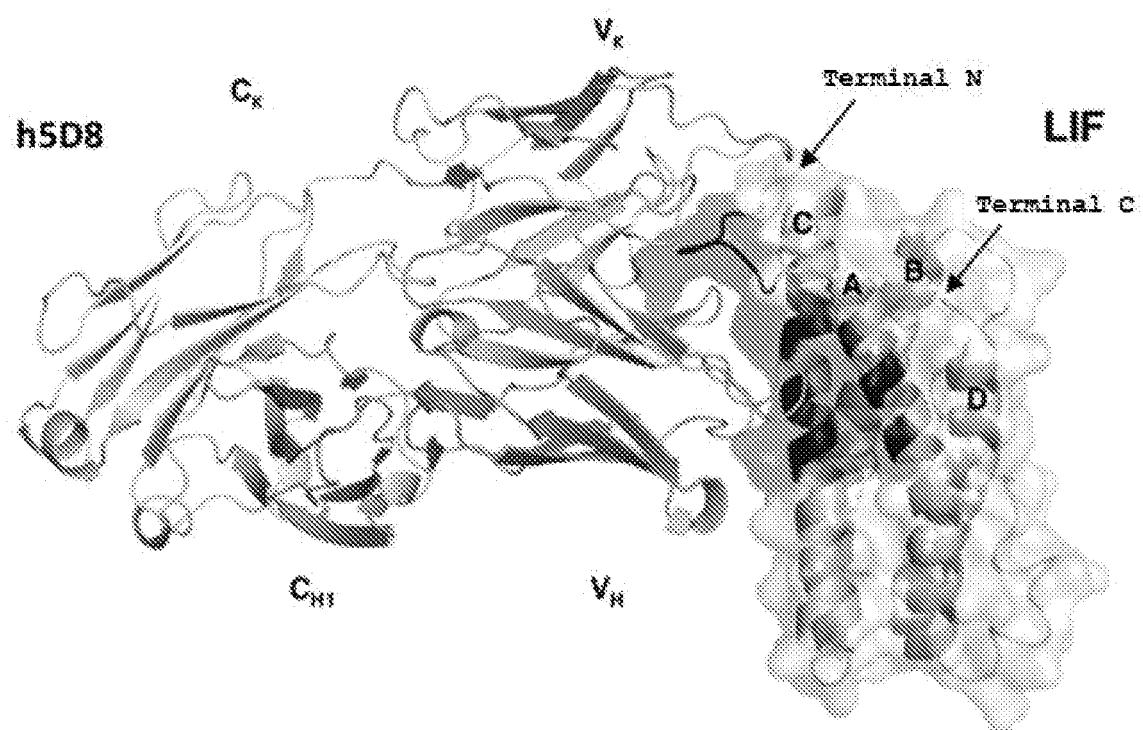


Fig. 13A

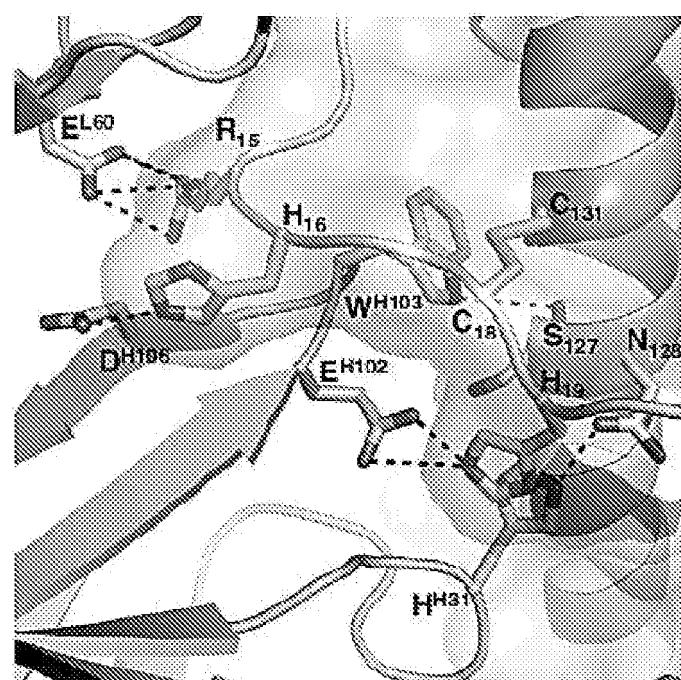


Fig. 13B

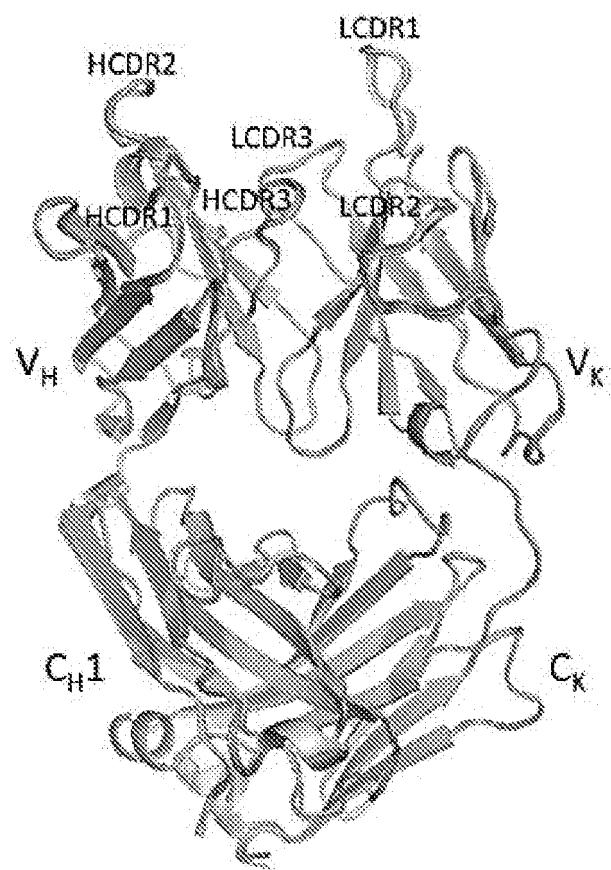


Fig. 14A

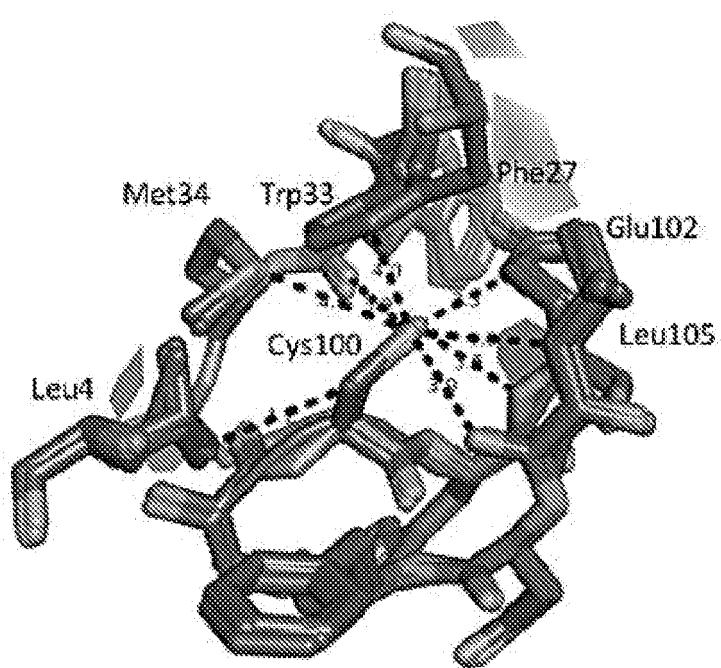


Fig. 14B

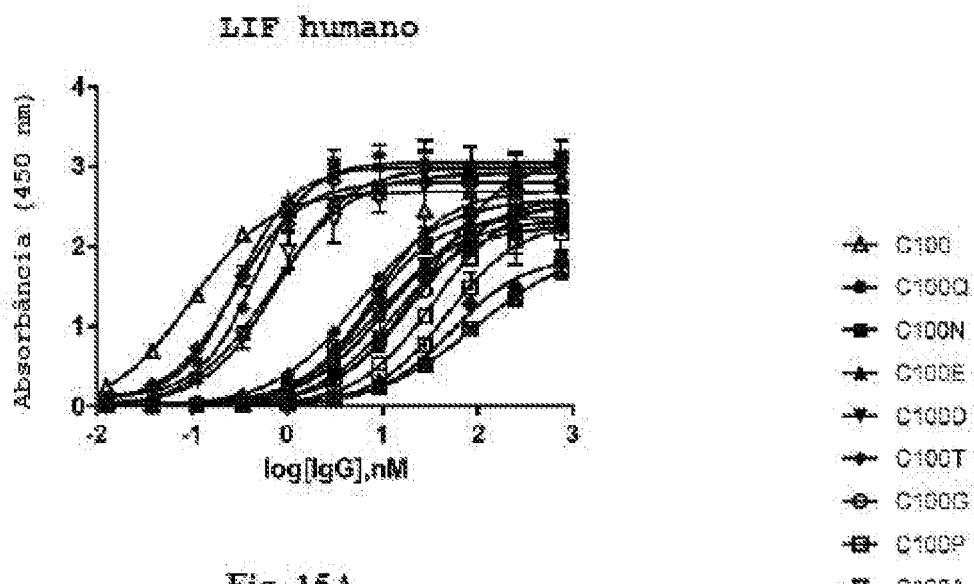


Fig. 15A

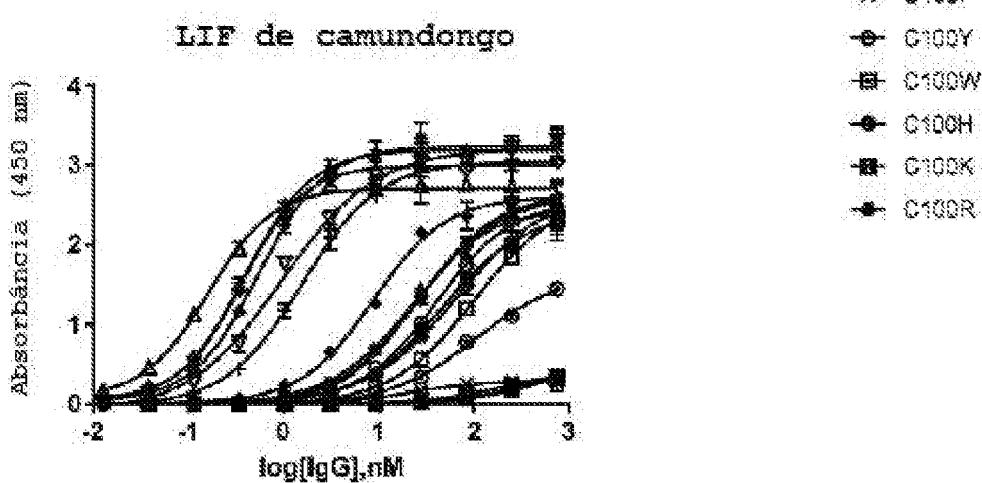


Fig. 15B

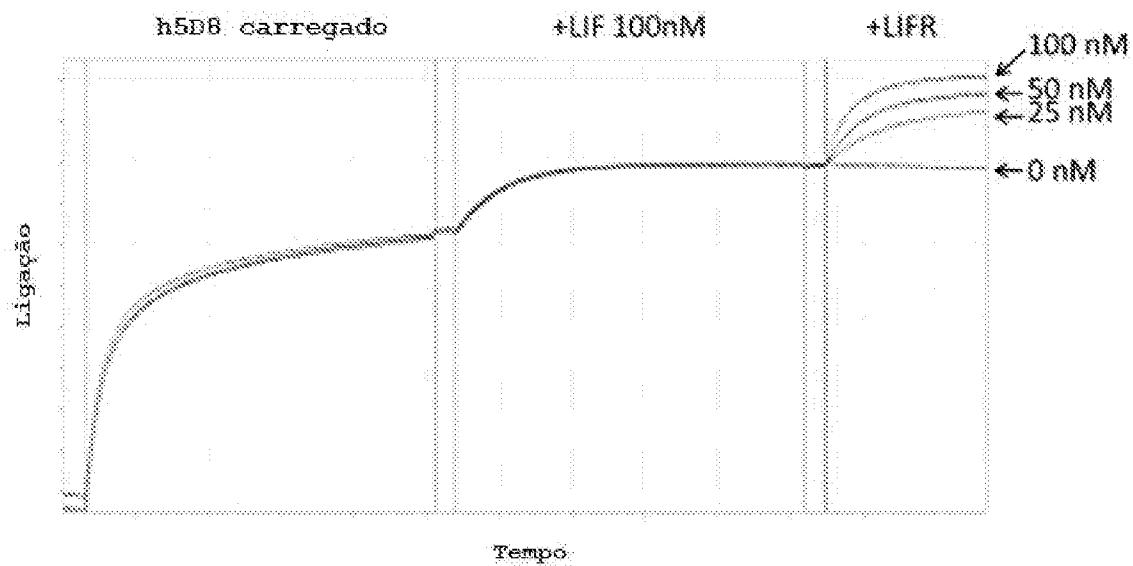


Fig. 16A

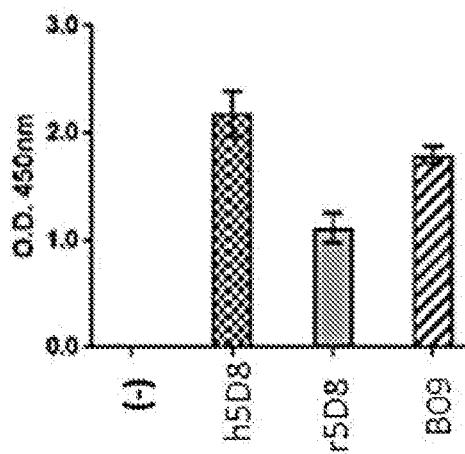


Fig. 16B

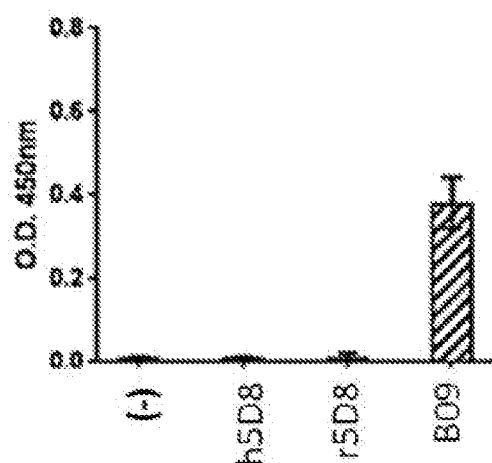


Fig. 16C

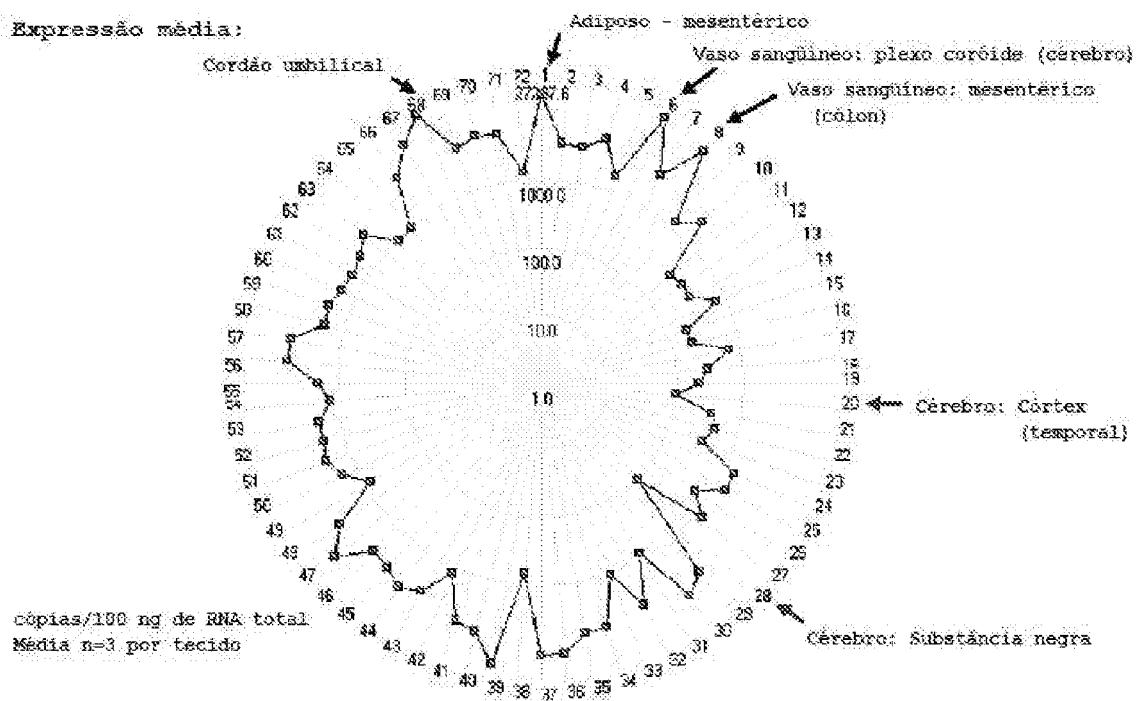


Fig. 17A

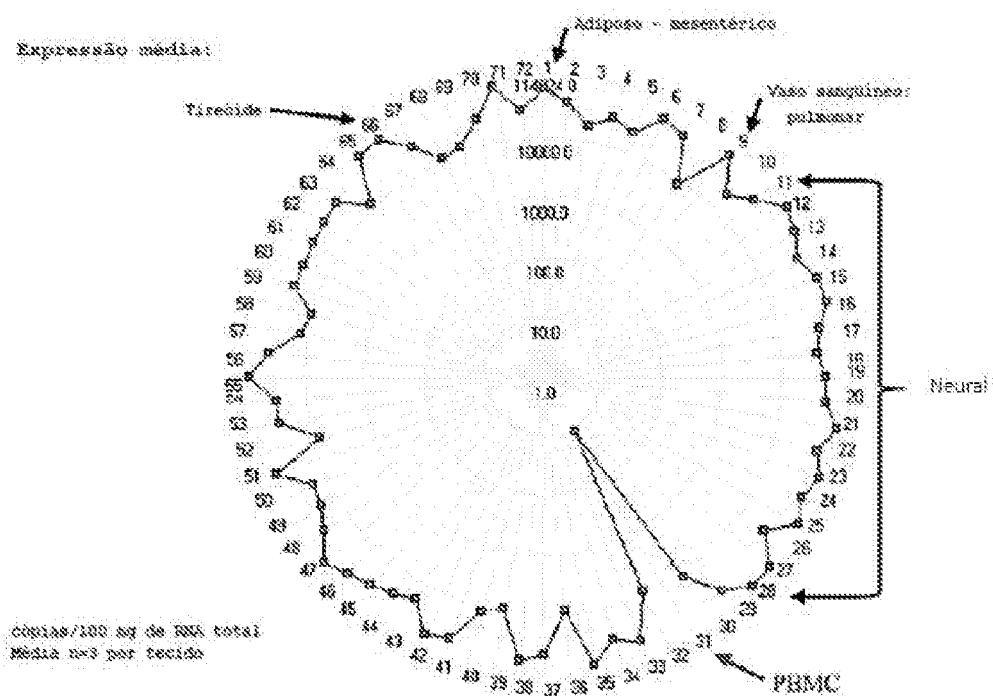


Fig. 17B

RESUMO

ANTICORPOS CONTRA LIF E SEUS USOS

São descritos nesse relatório descritivo anticorpos que visam o Fator Inibidor de Leucemia (LIF). Também são descritos nesse relatório descritivo usos desses anticorpos para o tratamento de câncer.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 201900865 LIS.txt
- Data de Geração do Código: 20/08/2019
- Hora de Geração do Código: 14:11:42
- Código de Controle:
 - Campo 1: CA2C463C43D260B9
 - Campo 2: 1230B9A202E156C5