

Reivindicaciones

1. Un anticuerpo monoclonal aislado que se une a, y neutraliza una actividad biológica de un interferón omega humano (IFN- ω) y al menos tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once subtipos de interferón alfa humanos (IFN- α).
- 5 2. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde la actividad biológica de los subtipos de IFN- ω humano e IFN- α humano es la expresión inducida por el subtipo IFN- ω humano o IFN- α humano de la fosfatasa alcalina embrionaria secretada (SEAP) bajo el promotor ISG54 inducible por interferón en células HEK293 que expresan establemente el transductor de señal y el activador de transcripción 2 (STAT2), factor regulador de interferón 9 (IRF9) y SEAP.
- 10 3. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 2, en donde el anticuerpo neutraliza la actividad biológica del IFN- ω humano con un valor de IC₅₀ de al menos aproximadamente 1×10^{-9} M o menos, aproximadamente 1×10^{-10} M o menos, aproximadamente 5×10^{-11} M o menos, o aproximadamente 1×10^{-11} M o menor.
- 15 4. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 3, en donde el anticuerpo neutraliza la actividad biológica del IFN- ω humano con un valor de IC₅₀ de al menos aproximadamente 1×10^{-10} M o menor.
5. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 4, en donde el anticuerpo neutraliza la actividad del IFN- ω humano con valor de IC₅₀ de entre
- 20 aproximadamente 1×10^{-10} M a aproximadamente 6×10^{-12} M.
6. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 5, en donde el anticuerpo neutraliza la actividad de al menos tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once subtipos de IFN- α humano con un valor de IC₅₀ de al menos

aproximadamente 2×10^{-10} M o menos, aproximadamente $1,5 \times 10^{-10}$ M o menos, o aproximadamente 1×10^{-10} M o menor.

7. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 6, en donde los subtipos de IFN- α se seleccionan del grupo que consiste en IFN- α A, IFN- α B2, IFN- α C, IFN- α F, IFN- α G, IFN- α H2, IFN- α I, IFN- α J1, IFN- α K, IFN- α WA e IFN- α 4a
8. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 6, que comprende
 - a) la secuencia de aminoácidos de HCDR1 de la sec. con núm. de ident.: 109;
 - b) la secuencia de aminoácidos de HCDR2 de las secs. con núms. de ident.: 111, 112 o 113;
 - 10 c) las secuencias de aminoácidos de HCDR3 de las secs. con núms. de ident.: 115 o 116;
 - d) las secuencias de aminoácidos de LCDR1 de las secs. con núms. de ident.: 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 o 91;
 - e) las secuencias de aminoácidos de LCDR2 de las secs. con núms. de ident.: 93, 94 o 95; y
 - 15 f) las secuencias de aminoácidos de LCDR3 de las secs. con núms. de ident.: 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 o 107.
9. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 8, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR, 1 (HCDR1), 2 (HCDR2) y 3 (HCDR3) de las secs. con núms. de ident.: 109, 113 y 116, respectivamente y las secuencias de aminoácidos de la región determinante de
- 20

complementariedad de cadena ligera (LCDR), 1 (LCDR1), 2 (LCDR2) y 3 (LCDR3) de las secs. con núms. de ident.: 82, 94 y 99, respectivamente.

10. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 6, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de la región determinante de

5 complementariedad de cadena pesada (HCDR, 1 (HCDR1), 2 (HCDR2) y 3 (HCDR3) de las secs. con núms. de ident.: 109, 114 y 121, respectivamente y las secuencias de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena ligera (LCDR), 1 (LCDR1), 2 (LCDR2) y 3 (LCDR3) de las secs. con núms. de ident.: 118, 119 y 120, respectivamente.

10 11. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 6, en donde el anticuerpo neutraliza al menos seis subtipos de IFN- α humanos seleccionados del grupo que consiste en IFN- α A, IFN- α B2, IFN- α C, IFN- α F, IFN- α G, IFN- α H2, IFN- α I, IFN- α J1, IFN- α K, IFN- α WA e IFN- α 4a.

12. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 11, en donde el anticuerpo

15 comprende las secuencias de aminoácidos de HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de las secs. con núms. de ident.: 109, 114, 121, 159, 119 y 160, respectivamente.

13. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 6, en donde el anticuerpo neutraliza al menos diez subtipos de IFN- α humano seleccionados del grupo

20 que consiste en IFN- α A, IFN- α B2, IFN- α C, IFN- α F, IFN- α G, IFN- α H2, IFN- α I, IFN- α J1, IFN- α K, IFN- α WA e IFN- α 4a.

14. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 13, en donde el anticuerpo se une al IFN- ω humano de la sec. con núm. de ident.: 1 al menos en los residuos de aminoácidos F27, L30 y R33.
15. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 14, en donde el anticuerpo
5 comprende las secuencias de aminoácidos de HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de las secs. con núms. de ident.: 109, 114, 121, 161, 119 y 162, respectivamente.
16. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 15, en donde el anticuerpo neutraliza al menos los subtipos de IFN- α humano IFN- α A, IFN- α B2, IFN- α C,
10 IFN- α F, IFN- α G, IFN- α H2, IFN- α J1 e IFN- α 4a.
17. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 16, en donde el anticuerpo neutraliza, además, IFN- α I, IFN- α K o IFN- α WA.
18. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 14, en donde el anticuerpo
a) inhibe la liberación de IP-10 inducida por interferón de leucocito en sangre
15 entera en 250 U/ml de interferón en aproximadamente 50 % o más en presencia de 10 μ g/ml de anticuerpo que en ausencia del anticuerpo; o
b) inhibe la liberación de IP-10 inducida por el complejo inmune del lupus eritematoso sistémico (SLE) en sangre entera en aproximadamente 50 % o más en presencia de 10 μ g/ml de anticuerpo que en ausencia del anticuerpo.
- 20 19. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 5, en donde el anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (VH) al menos 90 %, 95 % o 97 % idéntica a la sec. con núm. de ident.:

28 y una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) al menos 90 %, 95 % o 97 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 150.

20. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 19, que comprende las secuencias de HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de las secs. con núms. de ident.:

a) 109, 113, 116, 77, 93 y 104, respectivamente;

b) 109, 113, 116, 85, 93 y 96, respectivamente;

c) 109, 113, 115, 79, 95 y 107, respectivamente;

d) 109, 113, 116, 76, 93 y 103, respectivamente;

e) 109, 113, 115, 85, 93 y 96, respectivamente;

f) 109, 113, 115, 89, 95 y 100, respectivamente;

g) 109, 113, 116, 86, 93 y 105, respectivamente;

h) 109, 113, 115, 76, 93 y 103, respectivamente;

i) 109, 113, 116, 80, 93 y 97, respectivamente;

j) 109, 113, 116, 84, 93 y 97, respectivamente;

k) 109, 113, 116, 90, 93 y 97, respectivamente;

l) 109, 113, 116, 88, 93 y 102, respectivamente;

m) 109, 113, 116, 87, 93 y 105, respectivamente;

n) 109, 113, 116, 91, 93 y 106, respectivamente;

o) 109, 113, 115, 80, 93 y 97, respectivamente;

p) 109, 113, 116, 83, 93 y 101, respectivamente;

q) 109, 113, 116, 82, 94 y 98, respectivamente;

r) 109, 113, 115, 78, 95 y 100, respectivamente;

- s) 109, 111, 116, 81, 93 y 106, respectivamente;
- t) 109, 113, 116, 82, 94 y 99, respectivamente;
- u) 109, 113, 115, 81, 93 y 106, respectivamente;
- v) 109, 112, 116, 81, 93 y 106, respectivamente; o
- 5 w) 109, 113, 116, 81, 93 y 106, respectivamente.

21. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 20, en donde el anticuerpo es humanizado o humano.

22. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 21, en donde el marco de la región variable de cadena pesada del anticuerpo humano se deriva del gen
10 IGHV5-51 de la línea germinal humana (sec. con núm. de ident.: 155).

23. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 22, en donde el marco de la región variable de cadena ligera del anticuerpo humano se deriva del gen IGKV1D-39 de la línea germinal humana (sec. con núm. de ident.: 156).

24. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 21, en donde el anticuerpo
15 es del subtipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

25. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 24, en donde el anticuerpo tiene al menos una sustitución en una región Fc.

26. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 25, en donde la sustitución comprende una sustitución M252Y/S254T/T256E,

20 V234A/G237A/P238S/H28A/V309L/A330S/P331S o P238S/L234A/L235A, en donde la numeración de residuos es de acuerdo con la numeración EU.

27. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 19 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde

a) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de las secs. con núms. de ident.: 28, 31, 157 o 158.

28. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 27, en donde la VL comprende la secuencia de aminoácidos de las secs. con núms. de ident.: 35, 39, 40, 42, 46, 52, 53, 54, 57, 61, 62, 68, 71, 73, 75, 135 o 150.

29. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 28 que comprende la VH y la VL de las secs. con núms. de ident.:

a) 28 y 40, respectivamente;

b) 28 y 39, respectivamente;

c) 31 y 62, respectivamente;

d) 28 y 54, respectivamente;

e) 31 y 39, respectivamente;

f) 31 y 68, respectivamente;

g) 28 y 42, respectivamente;

h) 31 y 54, respectivamente;

i) 28 y 53, respectivamente;

j) 28 y 73, respectivamente;

k) 28 y 75, respectivamente;

l) 28 y 52, respectivamente;

m) 28 y 35, respectivamente;

- n) 28 y 135, respectivamente;
- o) 31 y 53, respectivamente;
- p) 28 y 46, respectivamente;
- q) 28 y 61, respectivamente;
- 5 r) 31 y 57, respectivamente;
- s) 157 y 71, respectivamente;
- t) 28 y 150, respectivamente;
- u) 31 y 71, respectivamente.
- v) 158 y 71, respectivamente; o
- 10 w) 28 y 71, respectivamente.

30. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 19, que comprende una secuencia de aminoácidos de la VH de la sec. con núm. de ident.: 28 y una secuencia de aminoácidos de la VL de la sec. con núm. de ident.: 150.

31. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, 20 o 29, en donde el
15 anticuerpo es biespecífico.

32. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 31, en donde el anticuerpo se une a BLYS, CD40L, IL-6, CD27, BDCA2, IL-12, IL-23, IFN- α D, IL-17, CD20, IL-10, CD22, IL-21, ICOS, ICOSL o IFN- γ .

33. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de la
20 reivindicación 1, 20 o 29 y un portador farmacéuticamente aceptable.

34. Un polinucleótido que codifica (i) el anticuerpo VH o VL de conformidad con la reivindicación 20 o 29, o (ii) el anticuerpo VH y VL de conformidad con la reivindicación 20 o 29.

35. Un vector que comprende el polinucleótido de conformidad con la reivindicación 35.

36. Una célula huésped que comprende el vector de conformidad con la reivindicación 35.

37. Un método para producir el anticuerpo de conformidad con la reivindicación 20,
5 que comprende cultivar la célula huésped de conformidad con la reivindicación 36, en condiciones para que el anticuerpo se exprese, y recuperar el anticuerpo producido por la célula huésped.

38. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria mediada por el sistema inmune, una enfermedad autoinmune o infección viral crónica, que comprende
10 administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo aislado de conformidad con la reivindicación 1, 20 o 29 a un paciente que necesita de éste por un tiempo suficiente para tratar la enfermedad o la infección.

39. el método de conformidad con la reivindicación 38, en donde enfermedad inflamatoria mediada por el sistema inmune o la enfermedad autoinmune es
15 lupus, psoriasis, trombocitopenia inmune (ITP), síndrome de Aicardi-Goutieres (AGS), esclerosis sistémica, Síndrome de Sjögren, miositis, inmunodeficiencia común variable (CVID), Enfermedad autoinmune de la tiroides, la diabetes tipo I, artritis reumatoide, rechazo del trasplante o de enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD).

20 40. El método de conformidad con la reivindicación 39, en donde Lupus es lupus sistémico eritematoso (SLE) o lupus eritematoso cutáneo (CLE).

41. el método de conformidad con la reivindicación 40, en donde al paciente tiene nefritis lúpica.

42. el método de conformidad con la reivindicación 38, en donde al paciente exhibe una señal de Interferón tipo I.
43. el método de conformidad con la reivindicación 38, en donde la infección viral crónica es la infección por VIH o hepatitis C.
- 5 44. el método de conformidad con la reivindicación 38, en donde el anticuerpo comprende el anticuerpo de conformidad con la reivindicación 20 o 29.
45. el método de conformidad con la reivindicación 38, en donde el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico.
46. El método de conformidad con la reivindicación 45, en donde el anticuerpo
10 biespecífico neutraliza BLyS, CD40L, IL-6, CD27, BDCA2, IL-12, IL-23, IFN- α D, IL-17, CD20, IL-10, CD22, IL-21, ICOS, ICOSL o IFN- γ .
47. El método de conformidad con la reivindicación 38, que comprende además administrar un segundo agente terapéutico.
48. El método de conformidad con la reivindicación 47, en donde el segundo agente
15 terapéutico es un anticuerpo que se une a BLyS, CD40L, IL-6, CD27, BDCA2, IL-12, IL-23, IFN- α D, IL-17, CD20, IL-10, CD22, IL-21, ICOS, ICOSL o IFN- γ .
49. El método de conformidad con la reivindicación 47, en donde el segundo agente terapéutico es un corticosteroide, un fármaco antipalúdico, un inmunosupresor, un fármaco citotóxico, o un modulador de células B.
- 20 50. El método de conformidad con la reivindicación 49, en donde el segundo agente terapéutico se prednisona, prednisolona, metilprednisolona, deflazcort, hidroxiclороquina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, mofetilo de

micofenolato (MMF), mofetilo de sodio, ciclosporina, leflunomide, tacrolimo, rituximab[™] o belimumab[™].

51. El anticuerpo de conformidad con las reivindicaciones 1-32, en donde el anticuerpo no neutraliza IFN- α D, IFN- α 1 y/o IFN- β .