

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente al dominio de las proteasas de serina de MASP-3 humana (residuos de aminoácidos 450 a 728 del SEQ ID NO: 2) con alta afinidad, en donde dicho anticuerpo se une dentro de al menos uno de ellos:
 - [a] un epítipo en el MASP-3 humano establecido como VLRSQRRDTTV (SEQ ID NO: 15), TAAHVLRSQRRDTTV (SEQ ID NO:10), VLRSQRRDTTVI (SEQ ID NO: 9), DFNIQNYNHDIALVQ (SEQ ID NO: 11), PHAECKTSYESRS (SEQ ID NO: 12), GNYSVTENMFC (SEQ ID NO: 13), y/o VSNYVDWVWE (SEQ ID NO:14); o
 - [b] un epítipo en el MASP-3 humano establecido como ECGQPSRSLPSLV (SEQ ID NO: 16), RNAEPGLFPWQ (SEQ ID NO:17); KWFGSGALLSASWIL (SEQ ID NO:18); EHVTVYLGLH (SEQ ID NO:19); PVPLGPHVMP (SEQ ID NO:20); APHMLGL (SEQ ID NO:21); SDVLQYVKLP (SEQ ID NO:22); y/o AFVIFDDLSQLRW (SEQ ID NO:23),donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo inhibe la activación del complemento de la vía alternativa.
2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se caracteriza por al menos una o más de las siguientes propiedades:
 - [a] inhibe la maduración pro-factor D;
 - [b] no se adhiere al MASP-1 humano (SEQ ID NO:8);
 - [c] inhibe la vía alternativa en una proporción molar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2.5:1 (objetivo MASP-3 a mAb) en un animal mamífero;
 - [d] no inhibe la vía clásica.
 - [e] inhibición de la hemólisis y/o opsonización;
 - [f] inhibición de la escisión específica del sustrato de proteasas de serina MASP-3;
 - [g] una reducción de la hemólisis o la reducción de la escisión de C3 y de la deposición de la superficie C3b;

[h] una reducción de la deposición del factor B y del factor Bb sobre una superficie de activación;

[i] una reducción de los niveles de reposo (en circulación y sin la adición experimental de una superficie de activación) del Factor D activo en relación con el pro-Factor D;

[j] una reducción de los niveles de Factor D activo en relación con el pro-Factor D en respuesta a una superficie de activación;

[k] una reducción de la producción de los niveles en reposo e inducidos en la superficie de Ba, Bb, C3b o C3a en fase líquida; y/o

[l] una reducción de la deposición del factor P.

3. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 1(a), en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a un epítopo dentro de la SEQ ID NO:15.
4. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1(a), en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a un epítopo dentro de la SEQ ID NO:10.
5. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1(a), en la que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a un epítopo dentro de la SEQ ID NO:9.
6. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 4, en la que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno también se une a un epítopo dentro de la SEQ ID NO:12.
7. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 5, en la que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno también se une a un epítopo dentro al menos una de las SEQ ID NO:11, SEQ ID NO: 13 y/o SEQ ID NO:14.
8. El anticuerpo aislado, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une al MASP-3 de acuerdo con la reivindicación 1(a) que comprende:
 - [a] una región variable de cadena pesada que comprende un HC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:84 (GKWIE); un HC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:86 (EILPGTGTGSTNYNEKFKG) o SEQ ID NO:275 (EILPGTGTGSTNYAQKFQG); y un HC-CDR3 establecido como SEQ ID

NO:88 (SEDV); y una región variable de cadena ligera que comprende un LC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:142 (KSSQSLLNSRTRKKNYLA), SEQ ID NO:257 (KSSQSLLQSRTRKKNYLA); SEQ ID NO:258 (KSSQSLLASRTRKKNYLA); o SEQ ID NO:259 (KSSQSLLNTRTRKKNYLA), un LC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:144 (WASTRES); y un LC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:161 (KQSYNIPT); o

[b] una región variable de cadena pesada que comprende un HC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:213 (SYGXX, donde X en la posición 4 es M o I y donde X en la posición 5 es S o T); un HC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:74; y un HC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:214 (GGXAXDY, donde X en la posición 3 es E o D y donde X en la posición 5 es M o L); y una región variable de cadena ligera que comprende un LC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:215 (KSSQSLLDSXXKTYLX, donde X en la posición 10 es D, E o A; donde X en la posición 11 es G o A; y donde X en la posición 16 es N o S); un LC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:155; y un LC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:216 (WQGTHFPXT, donde X en la posición 8 es W o Y; o

[c] una región variable de cadena pesada que comprende un HC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:209 (XXDIN, donde X en la posición 1 es S o T y donde X en la posición 2 es N o D); un HC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:210 (WIYPRDXXXKYNXXFXD, donde X en la posición 7 es G o D; X en la posición 8 es S, T o R; X en la posición 9 es I o T; X en la posición 13 es E o D; X en la posición 14 es K o E; y X en la posición 16 es T o K); y un HC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:211 (XEDXY, donde X en la posición 1 es L o V, y donde X en la posición 4 es T o S); y una región variable de cadena ligera que comprende un LC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:212 (KSSQSLLXXRTRKKNYLX, donde X en la posición 8 es N, I, Q o A; donde X en la posición 9 es S o T; y donde X en la posición 17 es A o S); un LC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:144 (WASTRES) y un LC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:146 (KQSYNLYT).

9. El anticuerpo aislado, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une al MASP-3 de acuerdo con la reivindicación 1(b) que comprende:

[a] una región variable de cadena pesada que comprende un HC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:91 (GYWIE); un HC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:93 (EMLPGSGSTHYNEKFKG), y un HC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:95 (SIDY); y una región variable de cadena

ligera que comprenda un LC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:163 (RSSQSLVQSNGNTYLH), un LC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:165 (KVSNRFS) y un LC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:167 (SQSTHVPPT); o

[b] una región variable de cadena pesada que comprende un HC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:109 (RVHFAIRDTNYWMQ), un HC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:110 (AIYPGNGDTSYNQKFKG), un HC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:112 (GSHYFDY); y una región variable de cadena ligera que comprende un LC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:182 (RASQSIGTSIH), un LC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:184 (YASESIS) y un LC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:186 (QQSNSWPYT); o

[c] una región variable de cadena pesada que comprende un HC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:125 (DYVMN), un HC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:127 (DVNPNDGTTYNQKFKG), un HC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:129 (CPFYYLGKGTHFDY); y una región variable de cadena ligera que comprende un LC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:196 (RASQDISNFLN), un LC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:198 (YTSRLHS) y un LC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:200 (QQGFTLPWT); o

[d] una región variable de cadena pesada que comprende un HC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:132, un HC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:133, un HC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:135; y una región variable de cadena ligera que comprende un LC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:203, un LC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:165 y un LC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:204; o

[e] una región variable de cadena pesada que comprende un HC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:137 a HC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:138, un HC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:140; y una región variable de cadena ligera que comprende un LC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:206, un LC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:207 y un LC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:208; o

[f] una región variable de cadena pesada que comprende un HC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:98, un HC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:99, un HC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:101; y una región variable de cadena ligera que comprende un LC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:169, un LC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:171 y un LC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:173; o

[g] una región variable de cadena pesada que comprende un HC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:103, un HC-CDR2 establecido como SEQ ID NO: 105, un HC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:107; y una región variable de cadena ligera que comprende un LC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:176, un LC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:178 y un LC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:193; o

[h] una región variable de cadena pesada que comprende un HC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:114, un HC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:116, un HC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:118; y una región variable de cadena ligera que comprende un LC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:188, un LC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:178 y un LC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:190; o

[i] una región variable de cadena pesada que comprende un HC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:114, un HC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:121, un HC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:123; y una región variable de cadena ligera que comprende un LC-CDR1 establecido como SEQ ID NO:191, un LC-CDR2 establecido como SEQ ID NO:178 y un LC-CDR3 establecido como SEQ ID NO:193.

10. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 8 o 9, en las que el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se selecciona del grupo formado por un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo murino y un fragmento de unión al antígeno de cualquiera de los anteriores.
11. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 8 o 9, en las que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se selecciona del grupo formado por un anticuerpo de cadena única, un ScFv, un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F (ab')₂, un anticuerpo univalente que carece de una región bisagra y un anticuerpo completo.
12. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 8 o 9, que comprende además una región constante de inmunoglobulina.

13. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 8 o 9, en el que el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es humanizado.
14. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 8 o 9, en el que dicho anticuerpo se une al dominio de las proteasas de serina del MASP-3 humana con una afinidad inferior a 500 pM.
15. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 8 o 9, en el que dicho anticuerpo inhibe la activación de la vía alternativa en sangre de mamífero.
16. Una secuencia de ADN aislada que codifica las regiones variables de la cadena pesada y/o ligera de un anticuerpo o de un fragmento de unión al antígeno del mismo a partir de cualquiera de las reivindicaciones 1, 8 o 9.
17. Un vector de clonación o expresión que comprende una o más secuencias de ADN de la reivindicación 16.
18. Una célula huésped que comprende uno o más vectores de clonación o expresión de la reivindicación 17.
19. Un proceso para producir el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1, 8 o 9 que comprende el cultivo de la célula huésped de la reivindicación 18 y el aislamiento del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.
20. Una composición que comprende el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1, 8 o 9 y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.