

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo antagonista aislado o una porción de unión al antígeno de este, que se une específicamente a CD154 humana de SEQ ID NO: 1, que comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 37 (RASQSISSYLN), una LCDR2 de SEQ ID NO: 44 (YANSLQS) y una LCDR3 de SEQ ID NO: 52 (QQSDSIPWT), una región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 17 (SYGIS), una HCDR2 de SEQ ID NO: 23 (WISPIFGNTNYAQKFQG) y una HCDR3 de SEQ ID NO: 30 (SRYYGDLDY), o una variante de estas, en donde en la variante,
 - a) el residuo Q4 de LCDR1 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, R, S, T, V, W o Y;
 - b) el residuo S5 de LCDR1 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, T, V, W o Y;
 - c) el residuo S7 de LCDR1 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, T, V, W o Y;
 - d) el residuo S8 de LCDR1 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, T, V, W o Y;
 - e) el residuo A2 de LCDR2 se muta a S;
 - f) el residuo N3 de LCDR2 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, Q, R, S, T, V, W o Y;
 - g) el residuo S4 de LCDR2 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, T, V, W o Y;
 - h) el residuo L5 de LCDR2 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T, V, W o Y;
 - i) el residuo Q6 de LCDR2 se muta a E, D o N;
 - j) el residuo S7 de LCDR2 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, T, V, W o Y;
 - k) el residuo S3 de LCDR3 se muta a A;
 - l) el residuo D4 de LCDR3 se muta a N;
 - m) el residuo S5 de LCDR3 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, T, V, W o Y;
 - n) el residuo I6 de LCDR3 se muta a A, C, D, E, G, K, L, M, N, Q, R, S, T, o V;
 - o) el residuo S1 de HCDR1 se muta a A, C, D, E, G, I, K, L, M, N, Q, R, T o V;

- p) el residuo I4 de HCDR1 se muta a M, L o V;
 - q) el residuo S5 de HCDR1 se muta a A;
 - r) el residuo S3 de HCDR2 se muta a A, T o V;
 - s) el residuo P4 de HCDR2 se muta a V, T, L Q o E;
 - t) el residuo N8 de HCDR2 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, Q, R, S, T, V, W o Y;
 - u) el residuo T9 de HCDR2 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, Q, R, S, T, V, W o Y;
 - v) el residuo N10 de HCDR2 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, Q, R, S, T, V, W o Y;
 - w) el residuo S1 de HCDR3 se muta a A o M;
 - x) el residuo R2 de HCDR3 se muta a A, S, Q o K; o
 - y) el residuo L7 de HCDR3 se muta a M.
2. Un anticuerpo antagonista aislado o una porción de unión al antígeno de este, que se une específicamente a CD154 humana de SEQ ID NO: 1, que comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 17 (SYGIS), una HCDR2 de SEQ ID NO: 23 (WISPIFGNTNYAQKFQG) y una HCDR3 de SEQ ID NO: 30 (SRYYGDLDY), en donde opcionalmente,
- a) el residuo S1 de HCDR1 se muta a A, C, D, E, G, I, K, L, M, N, Q, R, T o V;
 - b) el residuo I4 de HCDR1 se muta a M, L o V;
 - c) el residuo S5 de HCDR1 se muta a A;
 - d) el residuo S3 de HCDR2 se muta a A, T o V;
 - e) el residuo P4 de HCDR2 se muta a V, T, L Q o E;
 - f) el residuo N8 de HCDR2 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, Q, R, S, T, V, W o Y;
 - g) el residuo T9 de HCDR2 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, Q, R, S, T, V, W o Y;
 - h) el residuo N10 de HCDR2 se muta a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, Q, R, S, T, V, W o Y;
 - i) el residuo S1 de HCDR3 se muta a A o M;
 - j) el residuo R2 de HCDR3 se muta a A, S, Q o K;
 - k) el residuo L7 de HCDR3 se muta a M;

una región determinante de complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1, una LCDR2 y una LCDR3 de las

- a) SEQ ID NOs: 36, 43 y 51, respectivamente;
 - b) SEQ ID NOs: 37, 44 y 52, respectivamente;
 - c) SEQ ID NOs: 38, 45 y 53, respectivamente;
 - d) SEQ ID NOs: 39, 46 y 54, respectivamente;
 - e) SEQ ID NOs: 40, 47 y 55, respectivamente;
 - f) SEQ ID NOs: 41, 47 y 56, respectivamente;
 - g) SEQ ID NOs: 42, 48 y 57, respectivamente;
 - h) SEQ ID NOs: 37, 49 y 52, respectivamente; o
 - i) SEQ ID NOs: 37, 50 y 52, respectivamente.
3. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 1, que comprende la HCDR1 de SEQ ID NO: 17 (SYGIS), la HCDR2 de SEQ ID NO: 23 (WISPIFGNTNYAQKFQG), la HCDR3 de SEQ ID NO: 30 (SRYYGDLDY), la LCDR1 de SEQ ID NO: 37 (RASQSISSYLN), la LCDR2 de SEQ ID NO: 44 (YANSLQS) y la LCDR3 de SEQ ID NO: 52 (QQSDSIPWT).
 4. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 2, que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que es 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%, o cualquier porcentaje entre los mismos, idéntica a la SEQ ID NO: 59.
 5. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 4, que comprende una región variable de cadena ligera (VL) que es 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, o cualquier porcentaje entre los mismos, idéntica a SEQ ID NOs: 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72 o 73.
 6. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 5, que comprende la VL de SEQ ID NOs: 66, 72 o 73.
 7. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 6, que comprende la VH de SEQ ID NO.: 59 y la VL de SEQ ID NO: 66.

8. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 6, que comprende la VH de SEQ ID NO: 59 y la VL de SEQ ID NO: 72.
9. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 6, que comprende la VH de SEQ ID NO: 59 y la VL de SEQ ID NO: 73.
10. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 9, en donde el anticuerpo es de isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.
11. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 10 que comprende una sustitución en una región Fc, en donde la sustitución en la región Fc es una sustitución L234A, L235A, G237A, P238S, M252Y, S254T, T256E, H268A, A330S o P331S, en donde la numeración de residuos es de acuerdo con el índice EU.
12. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 11, que comprende las sustituciones L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S y P331S en la región Fc, en donde la numeración de residuos es de acuerdo con el índice EU.
13. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 10, que comprende una sustitución en una región Fc, en donde la sustitución en la región Fc es una sustitución V234A, G237A, P238S, M252Y, S254T, T256E, H268A, V309L, A330S o P331S, en donde la numeración de residuos es de acuerdo con el índice EU.
14. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 13, que comprende las sustituciones V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S y P331S en la región Fc, en donde la numeración de residuos es de acuerdo con el índice EU.
15. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 10, que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC) de SEQ ID NOs:
 - a) 80 y 81, respectivamente;
 - b) 82 y 81, respectivamente; o
 - c) 83 y 81, respectivamente.
16. Un polinucleótido que codifica la VH de anticuerpo de SEQ ID NO: 59.

17. Un polinucleótido que codifica la VL de anticuerpo de SEQ ID NO: 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72 o 73.
18. Un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 76, 77, 78 o 79.
19. Un polinucleótido que codifica la VH de anticuerpo de SEQ ID NO: 59 y la VL de anticuerpo de SEQ ID NO: 66.
20. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 16, 17, 18 o 19.
21. Una línea celular huésped que comprende el vector de la reivindicación 20.
22. Un método para producir un anticuerpo antagonista aislado o una porción de unión al antígeno de este, que se une específicamente a CD154 de SEQ ID NO: 1, que comprende cultivar la línea celular huésped de la reivindicación 21 en condiciones en que el anticuerpo se expresa, y recuperar el anticuerpo producido por la línea celular huésped.
23. Un anticuerpo antagonista aislado o una porción de unión al antígeno de este, que se une específicamente a CD154 humana de SEQ ID NO: 1, que comprende una HCDR1, una HCDR2, una HCDR3, una LCDR1, una LCDR2, y una LCDR3 de las
 - a) SEQ ID NOs: 16, 22, 29, 36, 43 y 51, respectivamente;
 - b) SEQ ID NOs: 17, 23, 30, 37, 44 y 52, respectivamente;
 - c) SEQ ID NOs: 16, 24, 31, 38, 45 y 53, respectivamente;
 - d) SEQ ID NOs: 18, 25, 32, 39, 46 y 54, respectivamente;
 - e) SEQ ID NOs: 19, 26, 33, 40, 47 y 55, respectivamente;
 - f) SEQ ID NOs: 20, 27, 34, 41, 47 y 56, respectivamente;
 - g) SEQ ID NOs: 21, 28, 35, 42, 48 y 57, respectivamente;
 - h) SEQ ID NOs: 17, 23, 30, 37, 49 y 52, respectivamente; o
 - i) SEQ ID NOs: 17, 23, 30, 37, 50 y 52, respectivamente, en donde la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 se definen por Kabat, Chothia o IMGT.
24. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 23, que comprende

- a) la HCDR1, la HCDR2 y la HCDR3 de SEQ ID NOs: 16, 22 y 29, respectivamente,
y la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de SEQ ID NOs: 36, 43 y 51, respectivamente;
o
 - b) la VH de SEQ ID NO: 58 y la VL de SEQ ID NO: 65.
25. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 23, que comprende
- a) la HCDR1, la HCDR2 y la HCDR3 de SEQ ID NOs: 16, 24 y 31, respectivamente,
y la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de SEQ ID NOs: 38, 45 y 53, respectivamente;
o
 - b) la VH de SEQ ID NO: 60 y la VL de SEQ ID NO: 67.
26. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 23, que comprende
- a) la HCDR1, la HCDR2 y la HCDR3 de SEQ ID NOs: 18, 25 y 32, respectivamente,
y la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de SEQ ID NOs: 39, 46 y 54, respectivamente;
o
 - b) la VH de SEQ ID NO: 61 y la VL de SEQ ID NO: 68.
27. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 23, que comprende
- a) la HCDR1, la HCDR2 y la HCDR3 de SEQ ID NOs: 19, 26 y 33, respectivamente,
y la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de SEQ ID NOs: 40, 47 y 55, respectivamente;
o
 - b) la VH de SEQ ID NO.: 62 y la VL de SEQ ID NOAS 69.
28. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 23, que comprende
- a) la HCDR1, la HCDR2 y la HCDR3 de SEQ ID NOs: 20, 27 y 34, respectivamente,
y la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de SEQ ID NOs: 41, 47 y 56, respectivamente;
o
 - b) la VH de SEQ IID NO: 63 y la VL de SEQ ID NO: 70.

29. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 23, que comprende
- a) la HCDR1, la HCDR2 y la HCDR3 de SEQ ID NOs: 21, 28 y 35, respectivamente, y la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de SEQ ID NOs: 42, 48 y 57, respectivamente;
o
 - b) la VH de SEQ ID NO: 64 y la VL de SEQ ID NO: 71.
30. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 23, que comprende
- a) la HCDR1, la HCDR2 y la HCDR3 de SEQ ID NOs: 17, 23 y 30, respectivamente, y la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de SEQ ID NOs: 37, 49 y 52, respectivamente;
o
 - b) la VH de SEQ ID NO: 59 y la VL de SEQ ID NO: 72.
31. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 23, que comprende
- a) la HCDR1, la HCDR2 y la HCDR3 de SEQ ID NOs: 17, 23 y 30, respectivamente, y la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de SEQ ID NOs: 37, 50 y 52, respectivamente;
o
 - b) la VH de SEQ ID NO: 59 y la VL de SEQ ID NO: 73.
32. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 23 - 31, en donde el anticuerpo es de isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.
33. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 32 que comprende una sustitución en una región Fc, en donde la sustitución en la región Fc es una sustitución L234A, L235A, G237A, P238S, M252Y, S254T, T256E, H268A, A330S o P331S, en donde la numeración de residuos es de acuerdo con el índice EU.
34. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 33, que comprende las sustituciones L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S y P331S en la región Fc, en donde la numeración de residuos es de acuerdo con el índice EU.

35. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 32 que comprende una sustitución en una región Fc, en donde la sustitución en la región Fc es una sustitución V234A, G237A, P238S, M252Y, S254T, T256E, H268A, V309L, A330S o P331S, en donde la numeración de residuos es de acuerdo con el índice EU.
36. El anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de la reivindicación 35, que comprende las sustituciones V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S y P331S en la región Fc, en donde la numeración de residuos es de acuerdo con el índice EU.
37. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 15 y 23 – 36, unido a un agente terapéutico o un agente de formación de imágenes.
38. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 15 y 23 – 36 o el inmunoconjugado de la reivindicación 37 y un portador farmacéuticamente aceptado.
39. Un polinucleótido que codifica la VH del anticuerpo, la VL del anticuerpo o la VH del anticuerpo y la VL del anticuerpo de la reivindicación 23.
40. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 39.
41. Una línea celular que comprende el vector de la reivindicación 40.
42. Un kit que comprende el anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 15 y 23 – 36.
43. Un kit que comprende el anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 15 y 23 – 36, y reactivos para detectar el anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este.