

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este que se une a una repetición de la proteína dipeptídica (DPR) en el marco abierto de lectura 72 del cromosoma 9 (C9orf72) con una repetición de poli-glicina-alanina (GA) 15, donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende:

una región variable de cadena pesada (VH) que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) 1, 2 y 3 de VH, donde las CDRs 1, 2 y 3 de VH comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en las posiciones de aminoácidos 32-36 de la SEC ID NO:8, posiciones de aminoácidos 51-67 de la SEC ID NO 8, y posiciones de aminoácidos 100-113 de la SEC ID NO: 8, respectivamente;

y

una región variable (VL) de cadena ligera que comprende CDRs 1, 2 y 3 de VL, donde las CDRs 1, 2 y 3 de VL comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en las posiciones de aminoácidos 25-35 de la SEC ID NO:10, las posiciones de aminoácidos 51-57 de la SEC ID NO: 10, y las posiciones de aminoácidos 90-98 de la SEC ID NO:10, respectivamente; y

donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende una secuencia heteróloga que es heteróloga a las CDRs 1, 2 y 3 de VH y las CDRs 1, 2 y 3 de VL, donde la secuencia heteróloga es una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina, una región constante de cadena ligera de inmunoglobulina o un péptido señal de secreción de mamífero.

2. Un vector de expresión que comprende un promotor unido operativamente a un polinucleótido,

donde el polinucleótido codifica un polipéptido,

donde el polipéptido comprende una cadena pesada de inmunoglobulina, o un fragmento de la misma,

donde la cadena pesada de inmunoglobulina, o fragmento de la misma, comprende una región variable de cadena pesada (VH),

donde la VH comprende regiones determinantes de complementariedad (CDRs) 1, 2 y 3 de VH,

5 donde las CDRs 1, 2 y 3 de VH comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en las posiciones de aminoácidos 32-36 de la SEC ID NO:8, las posiciones de aminoácidos 51-67 de la SEC ID NO:8, y las posiciones de aminoácidos 100-113 de la SEC ID NO:8, respectivamente.

10 3. El vector de expresión de la reivindicación 2,

 donde la cadena pesada de inmunoglobulina, o fragmento de la misma, comprende una secuencia heteróloga que es heteróloga para las CDRs 1, 2 y 3 de VH, donde la secuencia heteróloga es una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina, una región constante de cadena ligera de inmunoglobulina o
15 un péptido señal de secreción de mamífero.

4. El vector de expresión de la reivindicación 2 o 3, en el que la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO:8.

20 5. El vector de expresión de la reivindicación 2 o 3, en el que la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO:8.

25 6. El vector de expresión de la reivindicación 2 o 3, en el que la VH comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 8 o una variante de la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 8 con una delección de un aminoácido.

7. El vector de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que el vector de expresión es un plásmido, fago, virus o retrovirus.

8. Un vector de expresión que comprende un promotor unido operativamente a un polinucleótido, en el que el polinucleótido codifica un polipéptido,

donde el polipéptido comprende una cadena ligera de inmunoglobulina, o un fragmento de la misma,

donde la cadena ligera de inmunoglobulina o fragmento de la misma comprende una región variable de cadena ligera (VL),

donde la VL comprende CDRs 1, 2 y 3 de VL, y

donde las CDRs 1, 2 y 3 de VL comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en las posiciones de aminoácidos 25-35 de la SEC ID NO:10, las posiciones de aminoácidos 51-57 de la SEC ID NO:10, y posiciones de aminoácidos 90-98 de la SEQ ID NO:10, respectivamente.

9. El vector de expresión de la reivindicación 8,

donde la cadena ligera de la inmunoglobulina, o fragmento de la misma, comprende una secuencia heteróloga que es heteróloga para las CDRs 1, 2 y 3 de VL, donde la secuencia heteróloga es una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina; una región constante de cadena ligera de inmunoglobulina o un péptido señal de secreción de mamífero.

10. El vector de expresión de la reivindicación 8 o 9, en el que la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 10.

11. El vector de expresión de la reivindicación 8 o 9, en el que la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO:10.

12. El vector de expresión de la reivindicación 8 o 9, en el que la VL comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO:10 o una variante de la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO:10 con una delección de un aminoácido.

5

13. El vector de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el que el vector de expresión es un plásmido, fago, virus o retrovirus.

14. Un vector de expresión que comprende:

10

un primer polinucleótido que codifica:

un primer polipéptido que comprende una cadena pesada de inmunoglobulina, o un fragmento de la misma,

donde la cadena pesada de inmunoglobulina o fragmento de la misma comprende una región variable de cadena pesada (VH), y

15

donde la VH comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) 1, 2 y 3 de VH,

donde las CDRs 1, 2 y 3 de VH comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en las posiciones de aminoácidos 32-36 de la SEC ID NO: 8, las posiciones de aminoácidos 51-67 de la SEC ID NO: 8 y las posiciones de aminoácidos 100-113 de la SEC ID NO: 8, respectivamente;

20

y

un segundo polinucleótido que codifica:

un segundo polipéptido que comprende una cadena ligera de inmunoglobulina, o un fragmento de la misma,

25

donde la cadena ligera de inmunoglobulina o fragmento de la misma comprende una región variable de cadena ligera (VL),

donde la VL comprende las CDRs 1, 2 y 3 de VL, y

donde las CDRs 1, 2 y 3 de VL comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en las posiciones de aminoácidos 25-35 de la SEC

ID NO: 10, las posiciones de aminoácidos 51-57 de la SEC ID NO: 10 y las posiciones de aminoácidos 90-98 de la SEC ID NO: 10, respectivamente,

donde la cadena pesada de la inmunoglobulina o el fragmento de la misma cuando se combina con la cadena ligera de la inmunoglobulina o el fragmento de la misma forma un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a una proteína dipeptídica (DPR) en el marco abierto de lectura 72 del cromosoma 9 (C9orf72) con una repetición de poli-glicina-alanina (GA) 15.

10 15. El vector de expresión de la reivindicación 14,
donde la cadena pesada de inmunoglobulina o el fragmento de la misma, comprende una secuencia heteróloga que es heteróloga para las CDRs 1, 2 y 3 de VH,

15 donde la cadena ligera de inmunoglobulina o el fragmento de la misma, comprende una secuencia heteróloga que es heteróloga para las CDRs 1, 2 y 3 de VL.

16. El vector de expresión de la reivindicación 14 o 15, en el que:
la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO:8; y
20 la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO:10.

17. El vector de expresión de la reivindicación 14 o 15, en el que:
25 la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO:8; y
la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO:10.

30 18. El vector de expresión de la reivindicación 14 o 15, en el que:

la VH comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO:8 o una variante de la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO:8 con una delección de un aminoácido; y

la VL comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO:10 o una variante de la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO:10 con una delección de un aminoácido.

19. Una célula huésped que comprende (i) el vector de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, y (ii) el vector de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, donde la célula huésped se selecciona del grupo de CHO (ovario de hámster chino) (), DG44 y DUXB11 (líneas de ovario de hámster chino, DHFR menos), HELA (carcinoma cervical humano), CVI (línea de riñón de mono), COS (un derivado de CVI con antígeno SV40 T), VERY, BHK (riñón de hámster bebé), MDCK, WI38, R1610 (fibroblasto de hámster chino) BALBC/3T3 (fibroblasto de ratón), HAK (línea de riñón de hámster), SP2/O (mieloma de ratón), P3x63-Ag3.653 (mieloma de ratón), BFA-1c1BPT (células endoteliales de bovino), RAJI (linfocito humano), 293 (riñón humano) y NSO.

20. Una célula huésped que comprende el vector de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, donde la célula huésped se selecciona del grupo de CHO (ovario de hámster chino), DG44 y DUXB11 (líneas de ovario de hámster chino, DHFR menos), HELA (carcinoma cervical humano), CVI (línea de riñón de mono), COS (un derivado de CVI con antígeno SV40 T), VERY, BHK (riñón de hámster bebé), MDCK, WI38, R1610 (fibroblasto de hámster chino) BALBC/3T3 (fibroblasto de ratón), HAK (línea de riñón de hámster), SP2/O (mieloma de ratón), P3x63-Ag3.653 (mieloma de ratón), BFA-1c1BPT (células endoteliales bovinas), RAJI (linfocito humano), 293 (riñón humano) y NSO.

21. Un método para preparar un anticuerpo anti-DPR o un fragmento de unión a DPR del mismo, dicho método que comprende:

Solicitud NC2017/0002804
Respuesta Acción Oficial Art 45
Reivindicaciones Modificadas
Enero 29, 2020

- (a) cultivar la célula de la reivindicación 19 o 20; y
- (b) aislar el anticuerpo o fragmento de unión a DPR del cultivo.