

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal aislado que compite por la unión a transtiretina (TTR) humana con el anticuerpo monoclonal 18C5.

2. El anticuerpo de la reivindicación 1 que se une al mismo epítipo en TTR humana que un anticuerpo monoclonal 18C5.

3. El anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende tres CDRs de las cadenas livianas y tres CDRs de las cadenas pesadas del anticuerpo monoclonal 18C5, en donde 18C5 es un anticuerpo de ratón caracterizado por una región variable de cadena pesada madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO:81 y una región variable de cadena liviana madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO:87.

4. El anticuerpo de la reivindicación 3, en donde las tres CDRs de la cadena pesada son como se define mediante Kabat/Chothia Composite (SEQ ID NO: 5, 7 y 9) y las tres CDRs de la cadena liviana son como se define mediante la combinación Kabat/Chothia Composite (SEQ ID NO: 11, 13 y 15).

5. El anticuerpo de la reivindicación 1 que es 18C5 o una forma quimérica, revestida o humanizada del mismo.

6. Un anticuerpo monoclonal aislado que se une a un epítipo dentro de las posiciones 101-109 en la región madura de la SEQ ID NO:26.

7. El anticuerpo de cualquier reivindicación precedente que es un anticuerpo monoclonal.

8. El anticuerpo de cualquier reivindicación precedente que es un anticuerpo quimérico, humanizado, revestido o humano.

9. El anticuerpo de la reivindicación 8, en donde la región variable de cadena pesada madura tiene $\geq 85\%$ de identidad con la secuencia humana.

10. El anticuerpo de la reivindicación 8, en donde la región variable de cadena liviana madura tiene $\geq 85\%$ de identidad con la secuencia humana.

11. El anticuerpo de la reivindicación 8, en donde cada una de la región variable de cadena pesada madura y la región variable de cadena liviana madura tiene $\geq 85\%$ de identidad con la secuencia de línea germinal humana.

12. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

13. El anticuerpo de cualquier reivindicación precedente que tiene un isotipo de IgG1 humana.

14. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 que tiene un isotopo de IgG2 o IgG4 humanas.

15. El anticuerpo de la reivindicación 1, que es un anticuerpo 18C5 humanizado o quimérico que se une específicamente a transtiretina, en donde 18C5 es un anticuerpo de ratón caracterizado por una región variable de cadena pesada madura de la SEQ ID NO:81 y una región variable de cadena liviana madura de la SEQ ID NO:87.

16. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 15, que comprende una región variable de cadena pesada madura humanizada que comprende las tres CDRs de la cadena pesada de 18C5 y una región variable de cadena liviana madura humanizada que comprende las tres CDRs de la cadena liviana de 18C5.

17. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 16, en donde las CDRs son de una definición seleccionada del grupo que consiste en las definiciones de Kabat, Chothia, Kabat/Chothia Composite, AbM y Contact.

18. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 17, en donde la región variable de cadena pesada madura humanizada comprende las tres CDRs de la cadena pesada Kabat/Chothia Composite de 18C5 (SEQ ID NOs: 5, 7 y 9) y la región variable de cadena liviana madura humanizada comprende las tres CDRs de la cadena liviana Kabat/Chothia Composite de 18C5 (SEQ ID NO: 11, 13 y 15).

19. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 17, en donde la región variable de cadena pesada madura humanizada comprende las tres CDRs de la cadena pesada de Kabat de 18C5 (SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:7, y SEQ ID NO:9) y la región variable de cadena liviana madura

humanizada comprende las tres CDRs de la cadena liviana de Kabat de 18C5 (SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, y SEQ ID NO:15).

20. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 17 en donde la región variable de cadena pesada madura humanizada comprende las tres CDRs de la cadena pesada de Chothia de 18C5 (SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:96, y SEQ ID NO:9) y la región variable de cadena liviana madura humanizada comprende las tres CDRs de la cadena liviana de Chothia de 18C5 (SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, y SEQ ID NO:15).

21. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 17 en donde la región variable de cadena pesada madura humanizada comprende las tres CDRs de la cadena pesada de AbM de 18C5 (SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:97, y SEQ ID NO:9) y la región variable de cadena liviana madura humanizada comprende las tres CDRs de la cadena liviana de AbM de 18C5 (SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, y SEQ ID NO:15).

22. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 17 en donde la región variable de cadena pesada madura humanizada comprende las tres CDRs de la cadena pesada de Contact de 18C5 (SEQ ID NOs: 100-102) y la región variable de cadena liviana madura humanizada comprende las tres CDRs de la cadena liviana de Contact de 18C5 (SEQ ID NO:95, SEQ ID NO:98, y SEQ ID NO:99).

23. El anticuerpo humanizado de una cualquiera de las reivindicaciones 15-22 que comprende una región variable de cadena pesada madura humanizada que tiene una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NOs:85-86 y una región variable de cadena liviana madura humanizada que tiene una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NOs:91-92.

24. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 23 en donde al menos una de las siguientes posiciones está ocupada por el aminoácido como se especifica: H37 está ocupada por V o A, H45 está ocupada por L o Q, H47 está ocupada por L o W, H48 está ocupada por L o I, H49 está ocupada por A o G, y H94 está ocupada por S o R.

25. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 24, con la condición de que las posiciones H37, H45, H47, H48, H49, y H94 en la región VH están ocupadas por A, Q, W, I, G, y R, respectivamente.

26. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 23 en donde al menos una de las siguientes posiciones está ocupada por el aminoácido como se especifica: L2 está ocupada por I o V y L45 está ocupada por Q o R.

27. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 26, con la condición de que las posiciones L2 y L45 en la región VL están ocupadas por V y R, respectivamente.

28. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 23, que comprende una región variable de cadena pesada madura que tiene una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 85-86 y una región variable de cadena liviana madura que tiene una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 91-92.

29. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 28, que comprende una región variable de cadena pesada madura que tiene una secuencia de aminoácidos al menos 98% idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 85-86 y una región variable de cadena liviana madura que tiene una secuencia de aminoácidos al menos 98% idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 91-92.

30. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 29 en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 85-86 y la región variable de cadena liviana madura tiene una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 91-92.

31. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 30 en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:85 y la región variable de cadena liviana madura tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:91.

32. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 30, en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:85 y la región variable de cadena liviana madura tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:92.

33. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 30, en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:86 y la región variable de cadena liviana madura tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:91.

34. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 30, en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:86 y la región variable de cadena liviana madura tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:92.

35. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34 que es un anticuerpo
5 intacto.

36. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34 que es un fragmento de unión.

37. El anticuerpo de la reivindicación 36, en donde el fragmento de unión es un anticuerpo de cadena simple, Fab o fragmento Fab'2.

10 38. El anticuerpo humanizado de una cualquiera de las reivindicaciones 15-35, en donde la región variable de cadena liviana madura está fusionada con una región constante de la cadena liviana y la región variable de cadena pesada madura está fusionada con una región constante de la cadena pesada.

15 39. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 38, en donde la región constante de la cadena pesada es una forma mutante de una región constante de la cadena pesada humana natural que tiene reducida unión al receptor Fcγ en relación con la región constante de la cadena pesada humana natural.

40. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 38 o 39, en donde la región constante de la cadena pesada es el isotipo IgG1.

20 41. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 38, en donde la región variable de cadena pesada madura está fusionada a una región constante de la cadena pesada que tiene la secuencia de la SEQ ID NO:22 y/o la región variable de cadena liviana madura está fusionada a una región constante de la cadena liviana que tiene la secuencia de SEQ ID NO:24.

25 42. Una composición farmacéutica que comprende un primer anticuerpo de cualquier reivindicación precedente, un segundo anticuerpo que se une a un epítipo diferente de TTR de aquél al que se une 18C5, y un portador farmacéuticamente aceptable.

43. Una composición farmacéutica de la reivindicación 42, en donde el segundo anticuerpo es 9D5, 14G8, 5A1, 6C1, AD7F6, RT24, NI-301.35G11, MFD101, MDF102, MFD103,

MFD105, MFD107, MFD108, MFD109, MFD111, MFD114, o una versión quimérica o versión humanizada de estos.

44. Una composición farmacéutica de la reivindicación 42, en donde el segundo anticuerpo es un anticuerpo que se une dentro de los residuos 89-97, 118-122, 115-124, 53-63, 54-61, 36-49, 49-61, 109-121, 30-66, 70-127, 80-127, 90-127, 100-127, 110-127, o 115-127 de TTR.

45. Un anticuerpo biespecífico que comprende dos regiones que se unen a antígeno, un primer dominio de unión a antígeno que específicamente se une dentro de 101-109 de TTR y un segundo dominio de unión a antígeno que se une específicamente a otra región de TTR.

46. Un anticuerpo biespecífico de la reivindicación 45, en donde el segundo dominio de unión a antígeno es un dominio de unión a antígeno a partir de 9D5, 14G8, 5A1, 6C1, AD7F6, RT24, NI-301.35G11, MFD101, MFD102, MFD103, MFD105, MFD107, MFD108, MFD109, MFD111, MFD114, o una versión quimérica o versión humanizada de estos.

47. Un anticuerpo biespecífico de la reivindicación 45, en donde el segundo dominio de unión a antígeno se une dentro de los residuos 89-97, 118-122, 115-124, 53-63, 54-61, 36-49, 49-61, 109-121, 30-66, 70-127, 80-127, 90-127, 100-127, 110-127, o 115-127 de TTR.

48. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41 y 45-47 y un portador farmacéuticamente aceptable.

49. Un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y/o la cadena liviana de un anticuerpo como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-41 y/o 45-47.

50. Un vector de expresión recombinante que comprende un ácido nucleico de la reivindicación 49.

51. Una célula hospedadora transformada con el vector de expresión recombinante de la reivindicación 50.

52. Un método para humanizar un anticuerpo, comprendiendo el método:

(a) seleccionar un anticuerpo aceptor humano;

(b) identificar los residuos aminoácidos del anticuerpo de ratón a ser retenidos;

(c) sintetizar un ácido nucleico que codifica una cadena pesada humanizada que comprende CDRs de la cadena pesada del anticuerpo de ratón y un ácido nucleico que codifica una cadena liviana humanizada que comprende CDRs de la cadena liviana del anticuerpo de ratón; y

5 (d) expresar los ácidos nucleicos en una célula hospedadora para producir un anticuerpo humanizado;

en donde el anticuerpo de ratón comprende una región variable de cadena pesada madura que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:81 y una región variable de cadena liviana madura que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:87.

10 53. Un método para producir un anticuerpo humanizado, quimérico o revestido, comprendiendo el método:

(a) cultivar células transformadas con ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesada y liviana del anticuerpo, de modo que las células secreten el anticuerpo; y

(b) purificar el anticuerpo a partir del medio de cultivo celular;

en donde el anticuerpo es una forma humanizada, quimérica o revestida de 18C5.

15 54. Un método para producir una línea celular que produce un anticuerpo humanizado, quimérico o revestido, comprendiendo el método:

(a) introducir en células un vector que codifica las cadenas pesada y liviana de un anticuerpo y un marcador seleccionable;

20 (b) propagar las células bajo condiciones para seleccionar células que tienen un aumentado número de copias del vector;

(c) aislar células únicas a partir de las células seleccionadas; y

(d) depositar en banco células clonadas a partir de una célula única seleccionada en base al rendimiento de anticuerpo;

en donde el anticuerpo es una forma humanizada, quimérica o revestida de 18C5.

55. El método de la reivindicación 54, que comprende además propagar las células bajo condiciones selectivas y relevar en cuanto a líneas celulares que expresan y secretan naturalmente al menos 100 mg/L/10⁶ células/24h.

5 56. Un método para inhibir o reducir la agregación de transtiretina en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una amiloidosis mediada por transtiretina, que comprende administrar al sujeto un régimen efectivo del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41 y 45-47, inhibiendo o reduciendo de esta manera la agregación de transtiretina en el sujeto.

10 57. Un método de inhibición o reducción de la formación de transtiretina fibrilar en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una amiloidosis mediada por transtiretina, que comprende administrar al sujeto un régimen efectivo del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41 y 45-47, inhibiendo o reduciendo de esta manera la formación de transtiretina fibrilar en el sujeto.

15 58. Un método de reducción de depósitos y agregados de transtiretina en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una amiloidosis mediada por transtiretina, que comprende la administración al sujeto de un régimen efectivo del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41 y 45-47, reduciendo de esta manera los depósitos de transtiretina en el sujeto.

20 59. Un método para eliminar amiloide de transtiretina en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una amiloidosis mediada por transtiretina, que comprende la administración al sujeto de un régimen efectivo del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41 y 45-47, eliminando de esta manera la amiloide de transtiretina del sujeto con respecto a un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una amiloidosis mediada por transtiretina y que no ha recibido el anticuerpo.

25 60. Un método para tratar o efectuar la profilaxis de una amiloidosis mediada por transtiretina en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un régimen efectivo del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41 y 45-47.

61. Un método para retrasar el inicio de una amiloidosis mediada por transtiretina en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un régimen efectivo del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41 y 45-47.

62. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 56-61, en donde la amiloidosis mediada por transtiretina está asociada con una condición seleccionada de cualquiera de miocardiopatía o hipertrofia, polineuropatía familiar amiloide, amiloidosis selectiva del sistema nervioso central (CNSA), amiloidosis senil sistémica, amiloidosis senil cardíaca, estenosis espinal, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, degeneración macular relacionada con la edad, y un trastorno de ligamentos o tendones.

63. Un método para tratar a un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una cualquiera de miocardiopatía o hipertrofia, polineuropatía familiar amiloide, amiloidosis selectiva del sistema nervioso central (CNSA), amiloidosis senil sistémica, amiloidosis senil cardíaca, estenosis espinal, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, degeneración macular relacionada con la edad, y un trastorno de ligamentos o tendones, el método comprende la administración al sujeto de un régimen efectivo del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41 y 45-47.

64. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 56-63, en donde el anticuerpo se administra en combinación con un segundo anticuerpo que se une a un epítotope diferente de TTR de aquel unido por 18C5.

65. El método de la reivindicación 64, en donde el segundo anticuerpo es 9D5, 14G8, 5A1, 6C1, AD7F6, RT24, NI-301.35G11, MFD101, MDF102, MFD103, MFD105, MFD107, MFD108, MFD109, MFD111, MFD114, o una forma quimérica o humanizada de estos.

66. El método de la reivindicación 64, en donde el segundo anticuerpo se une dentro de los residuos 89-97, 118-122, 115-124, 53-63, 54-61, 36-49, 49-61, 109-121, 30-66, 70-127, 80-127, 90-127, 100-127, 110-127, o 115-127 de TTR.

67. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 56-63, en donde el anticuerpo se administra como una monoterapia.

68. Un método de diagnóstico de una amiloidosis mediada por transtiretina en un sujeto, que comprende poner en contacto una muestra biológica del sujeto con una cantidad efectiva del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41.

69. El método de la reivindicación 68 que comprende además poner en contacto la muestra biológica del sujeto con una cantidad efectiva de un segundo anticuerpo que se une a un diferente epítotope de TTR del aquel al cual se une 18C5.

70. El método de la reivindicación 48, en donde el segundo anticuerpo es 9D5, 14G8, 5A1, 6C1, 8C3, 7G7, AD7F6, RT24, NI-301.35G11, MFD101, MDF102, MFD103, MFD105, MFD107, MFD108, MFD109, MFD111, MFD114, o una forma quimérica o humanizada de estos.

71. El método de la reivindicación 69, en donde el segundo anticuerpo se une dentro de los residuos 89-97, 118-122, 115-124, 53-63, 54-61, 36-49, 49-61, 109-121, 30-66, 70-127, 80-127, 90-127, 100-127, 110-127, o 115-127 de TTR.

72. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 68-71, que comprende además detectar la unión del anticuerpo a transtiretina, en donde la presencia de anticuerpo unido indica que el sujeto tiene una amiloidosis mediada por transtiretina.

73. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 68-71, que además comprende comparar la unión del anticuerpo a la muestra biológica con la unión del anticuerpo a una muestra control, mediante lo cual una incrementada unión del anticuerpo a la muestra biológica en relación con la muestra control indica que el sujeto tiene una amiloidosis mediada por transtiretina.

74. El método de la reivindicación 73, en donde la muestra biológica y la muestra control comprenden células del mismo origen tisular.

75. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 68-74, en donde la muestra biológica y/o la muestra control es sangre, suero, plasma o tejido sólido.

76. El método de la reivindicación 75, en donde el tejido sólido es a partir del corazón, sistema nervioso periférico, sistema nervioso autónomo, riñones, ojos, grasa abdominal o tracto gastrointestinal.

77. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 56-76, en donde la amiloidosis mediada por transtiretina es una amiloidosis por transtiretina familiar o una amiloidosis por transtiretina esporádica.

78. El método de la reivindicación 77, en donde la amiloidosis por transtiretina familiar es una miocardiopatía amiloide familiar (FAC), polineuropatía amiloide familiar (FAP), o amiloidosis selectiva del sistema nervioso central (CNSA).

79. El método de la reivindicación 78, en donde la amiloidosis por transtiretina esporádica es amiloidosis senil sistémica (SSA) o amiloidosis senil cardíaca (SCA).

80. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 56-79, en donde la amiloidosis mediada por transtiretina se asocia con acumulación amiloide en el corazón, sistema nervioso periférico, sistema nervioso autónomo, riñones, ojos, grasa abdominal, o tracto gastrointestinal del sujeto.

5 81. Un método para detectar la presencia o ausencia de depósitos de transtiretina en un sujeto, que comprende poner en contacto una muestra biológica del sujeto sospechado de comprender la acumulación amiloide con una cantidad efectiva del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41.

10 82. El método de la reivindicación 81, que además comprende detectar la unión de anticuerpo a transtiretina, en donde la detección de anticuerpo unido indica la presencia de depósitos de transtiretina.

83. El método de la reivindicación 81 u 82, que además comprende comparar la unión del anticuerpo a la muestra biológica con la unión del anticuerpo a una muestra control, mediante lo cual la incrementada unión del anticuerpo a la muestra biológica en relación con la muestra control indica que el sujeto tiene amiloidosis mediada por transtiretina.

15 84. El método de la reivindicación 83, en donde la muestra biológica y la muestra control comprenden células del mismo origen tisular.

85. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-83, en donde la muestra biológica y/o la muestra control es sangre, suero, plasma o tejido sólido.

20 86. El método de la reivindicación 85, en donde el tejido sólido es a partir del corazón, sistema nervioso periférico, sistema nervioso autónomo, riñones, ojos, grasa abdominal o tracto gastrointestinal.

87. Un método para determinar un nivel de depósitos de transtiretina en un sujeto, que comprende la administración del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-48 y detectar la presencia del anticuerpo unido en el sujeto.

25 88. El método de la reivindicación 87, en donde la presencia del anticuerpo unido está determinada por tomografía por emisión de positrones (PET).

89. Un método para tratar o efectuar profilaxis de una amiloidosis mediada por transtiretina en un sujeto, que comprende administrar un régimen efectivo de un estabilizador del

tetrámero de TTR, un agente terapéutico basado en un oligonucleótido antisentido, un agente terapéutico basado en un ARN de interferencia (ARNi) o doxiciclina más ácido tauroursodesoxicólico, en donde el sujeto ha sido previamente tratado con el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41 y 45-47.

5 90. El método de la reivindicación 89, en donde el sujeto ya no recibe tratamiento con el anticuerpo.

 91. El método de la reivindicación 89, en donde el estabilizador del tetrámero de TTR es tafamidis o diflunisal.

10 92. El método de la reivindicación 89, en donde el agente terapéutico basado en oligonucleótido antisentido es inotersén.

 93. El método de la reivindicación 89, en donde el agente terapéutico basado en ARNi es patisiran o revusiran.

15 94. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 56-63, en donde el anticuerpo se administra en combinación con un estabilizador del tetrámero de TTR, un agente terapéutico basado en un oligonucleótido antisentido, un agente terapéutico basado en un ARN de interferencia (ARNi) o doxiciclina más ácido tauroursodesoxicólico.

 95. El método de la reivindicación 94, en donde el estabilizador del tetrámero de TTR es tafamidis o diflunisal.

20 96. El método de la reivindicación 94, en donde el agente terapéutico basado en oligonucleótido antisentido es inotersén.

 97. El método de la reivindicación 94, en donde el agente terapéutico basado en ARNi es patisiran o revusiran.

25 98. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 56-63, en donde el anticuerpo se administra conjuntamente con un estabilizador del tetrámero de TTR, un agente terapéutico basado en un oligonucleótido antisentido, un agente terapéutico basado en un ARN de interferencia (ARNi) o doxiciclina más ácido tauroursodesoxicólico.

99. El método de la reivindicación 98, en donde el estabilizador del tetrámero de TTR es tafamidis o diflunisal.

100. El método de la reivindicación 98, en donde el estabilizador del tetrámero de TTR es diflunisal.

5 101. El método de la reivindicación 98, en donde el agente terapéutico basado en oligonucleótido antisentido es inotersén.

102. El método de la reivindicación 98, en donde el agente terapéutico basado en ARNi es patisiran o revusiran.

10 103. Un método para identificar un anticuerpo que se une a un epítipo dentro de los residuos 101-109 de TTR, que comprende:

(a) inmunizar un animal con TTR o un fragmento de este; y

(b) relevar los anticuerpos inducidos para identificar una unión a anticuerpo dentro de los residuos 101-109 de TTR.

15 104. El método de la reivindicación 103, en donde la inmunización es realizada con un fragmento de no más de 25 residuos contiguos de TTR incluyendo al menos 3 residuos contiguos dentro de los residuos 101-109 de TTR.

105. El método de la reivindicación 103, en donde el fragmento consiste en los residuos 101-109 de TTR, opcionalmente unido a un portador.

20 106. El método de la reivindicación 103, en donde el relevamiento es realizado por determinación de unión de anticuerpos a un fragmento de TTR que consiste en los residuos 101-109 de TTR.

107. Un método para identificar un anticuerpo que se une a un epítipo dentro de los residuos 101-109 de TTR, comprendiendo:

proveer una biblioteca de presentación de anticuerpos; y

25 relevar la biblioteca de presentación para identificar una unión a anticuerpo dentro de los residuos 101-109 de TTR.

108. El método de la reivindicación 107, en donde la biblioteca de presentación presenta anticuerpos como fragmentos Fv.

109. El método de la reivindicación 107, en donde la biblioteca de presentación es una biblioteca de presentación *naïve*.

5 110. El método de la reivindicación 107, en donde la biblioteca de presentación es producida inmunizando un roedor con TTR o un fragmento de la misma y clonando ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesada y liviana de anticuerpos dentro de un vector de presentación.

10 111. El método de la reivindicación 107, en donde el relevamiento es llevado a cabo determinando la unión de miembros de la biblioteca a un fragmento de TTR que consiste en los residuos 101-109.

112. El método de la reivindicación 107, en donde el relevamiento es llevado a cabo determinando la unión de miembros de la biblioteca a TTR en presencia de un anticuerpo de referencia, el cual se une a un epítotope dentro de los residuos 101-109 de TTR.

113. El método de la reivindicación 112, en donde el anticuerpo de referencia es 18C5.

15 114. Un método para identificar un anticuerpo que compite en cuanto a unión con el anticuerpo 18C5 por la unión a TTR, que comprende

poner en contacto TTR con el anticuerpo en presencia y ausencia de anticuerpo 18C5 y determinar la unión del anticuerpo a TTR, en donde una disminuida unión en presencia del anticuerpo 18C5 indica que el anticuerpo compite con el anticuerpo 18C5 por la unión a TTR.

20 115. Un método para identificar un anticuerpo que se une al mismo epítotope que el anticuerpo 18C5 en TTR, que comprende:

(a) determinar el epítotope al cual se une el anticuerpo 18C5 en TTR;

(b) inmunizar un animal con TTR o un fragmento de la misma; y

25 (c) relevar los anticuerpos inducidos para identificar un anticuerpo que se une al mismo epítotope que el anticuerpo 18C5.

116. El método de la reivindicación 115, en donde el epítoto al cual se une el anticuerpo 18C5 en TTR es determinado mediante mutagénesis de TTR.

117. El método de la reivindicación 115, en donde el epítoto al cual se une el anticuerpo 18C5 en TTR es determinado mediante cristalografía en rayos X.

5 118. Un método para identificar un anticuerpo que se une al mismo epítoto que el anticuerpo 18C5 en TTR que comprende:

(a) determinar el epítoto al cual se une el anticuerpo 18C5 en TTR;

(b) proveer una biblioteca de presentación de anticuerpos; y

10 (c) relevar la biblioteca de presentación para identificar un anticuerpo que se une al mismo epítoto que el anticuerpo 18C5.

119. El método de la reivindicación 118, en donde el epítoto al cual se une el anticuerpo 18C5 en TTR es determinado mediante mutagénesis de TTR.

120. El método de la reivindicación 118, en donde el epítoto al cual se une el anticuerpo 18C5 en TTR es determinado mediante cristalografía de rayos X.

15 121. El método de la reivindicación 118, en donde la biblioteca de presentación presenta anticuerpos como fragmentos Fv.

122. El método de la reivindicación 118, en donde la biblioteca de presentación es una biblioteca de presentación *naïve*.

20 123. El método de la reivindicación 118, en donde la biblioteca de presentación es producida mediante inmunización de un roedor con TTR o un fragmento de la misma y clonando los ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesada y liviana de anticuerpos dentro de un vector de presentación.

25 124. El método de la reivindicación 118, en donde el relevamiento es llevado a cabo mediante la determinación de la unión de miembros de la biblioteca a un fragmento de TTR que consiste en los residuos 101-109.

125. El método de la reivindicación 118, en donde el relevamiento es llevado a cabo mediante la determinación de la unión de miembros de la biblioteca a TTR en presencia de un anticuerpo de referencia, el cual se une a un epítipo dentro de los residuos 101-109 de TTR.

126. El método de la reivindicación 125, en donde el anticuerpo de referencia es 18C5.

5 127. El método de la reivindicación 118, en el cual cada miembro de la biblioteca de presentación presenta la misma región variable de cadena liviana y una región variable de cadena pesada diferente.

128. El método de la reivindicación 127, en el cual la región variable de cadena liviana es la región variable de cadena liviana del anticuerpo 18C5.

10 129. El método de la reivindicación 127, en el cual la región variable de cadena pesada es obtenida a partir de una biblioteca de regiones variables de la cadena pesada humana reordenadas.

130. El método de la reivindicación 118, en el cual cada miembro de la biblioteca de presentación presenta la misma región variable de cadena pesada y una región variable de cadena liviana diferente.

15 131. El método de la reivindicación 130, en el cual la región variable de cadena pesada es la región variable de cadena pesada del anticuerpo 18C5.

132. El método de la reivindicación 131, en el cual la región variable de cadena liviana es obtenida a partir de una biblioteca de regiones variables de la cadena liviana humana reordenadas.

20 133. Un método para tratar o efectuar la profilaxis de una amiloidosis mediada por transtiretina en un sujeto que comprende administrar un inmunógeno que comprende un péptido TTR de hasta 20 aminoácidos contiguos de TTR al cual se une específicamente el anticuerpo 18C5, en donde el péptido, solo y/o cuando está unido a un portador heterólogo, induce la formación de anticuerpos que se unen específicamente a TTR en el sujeto.

25 134. El método de la reivindicación 133, en donde el inmunógeno comprende un epítipo al cual se une específicamente el anticuerpo 18C5.

135. El método de la reivindicación 133, en donde el inmunógeno comprende un péptido TTR de hasta 20 aminoácidos contiguos de los residuos 89-127 de TTR.

136. El método de la reivindicación 135, en donde el inmunógeno comprende un péptido TTR de hasta 11 aminoácidos contiguos de los residuos 100-110 de TTR.

137. El método de la reivindicación 136, en donde el inmunógeno comprende un péptido TTR de hasta 9 aminoácidos contiguos de los residuos 101-109 de TTR.

5 138. El método de la reivindicación 134, en donde el epítipo peptídico de TTR consiste en 4-11 aminoácidos contiguos de los residuos 89-127 de TTR.

139. El método de la reivindicación 138, en donde el epítipo peptídico de TTR consiste en 4-11 aminoácidos contiguos de los residuos 100-110 de TTR.

10 140. El método de la reivindicación 139, en donde el epítipo peptídico de TTR consiste en 4-9 aminoácidos contiguos de los residuos 101-109 de TTR.

141. Un inmunógeno que comprende un péptido de TTR de hasta 20 aminoácidos contiguos de los residuos 89-127 de TTR unidos a un portador heterólogo que ayuda a producir anticuerpos contra el péptido de TTR.