

REIVINDICACIONES

1. Un método para detectar transtiretina (TTR) mal plegada en una muestra biológica, comprendiendo el método:

(a) poner en contacto una muestra biológica con un anticuerpo de captura que se une específicamente a un epítipo dentro de los residuos 89-97 de TTR y un anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítipo diferente de TTR; en donde si está presente TTR mal plegada en la muestra, el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero se unen a la TTR mal plegada formando un complejo sándwich; y

(b) detectar el anticuerpo reportero que forma un complejo sándwich en la etapa (a), si hubiere, para indicar la presencia o ausencia de la TTR mal plegada.

2. El método de la reivindicación 1, en donde la muestra biológica es de un paciente con ATTR hereditaria.

3. El método de la reivindicación 2, en donde la muestra biológica es de un paciente con ATTR hereditaria que presenta una mutación seleccionada del grupo que consiste en V30M, Y114C, G47R, S50I, T49S, F33V, A45T, E89K, E89Q, y V122I.

4. El método de la reivindicación 3, en donde la mutación está seleccionada del grupo que consiste en V30M, Y114C, y S50I.

5. El método de la reivindicación 3, en donde la mutación es V30M.

6. El método de la reivindicación 3, en donde la mutación es Y114C.

7. El método de la reivindicación 3, en donde la mutación es S50I.

8. El método de la reivindicación 3, en donde la mutación es E89K.

9. El método de la reivindicación 3, en donde la mutación es E89Q.

10. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5.

11. El método de la reivindicación 10, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es un anticuerpo anti-TTR policlonal.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el anticuerpo reportero es 18C5, 8C3, 7G7, AD7F6, RT24, NI-301.35G11, MFD101, MDF102, MFD103, MFD105, MFD107, MFD108, MFD109, MFD111, MFD114, o una versión quimérica o una versión humanizada del mismo o un anticuerpo anti-TTR policlonal.

13. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es 18C5, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

14. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es 8C3, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

15. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es 7G7, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

16. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es AD7F6, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

17. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es RT24, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

18. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es NI-301.35G11, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

19. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es MFD101, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

20. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es MDF102, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

21. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es MFD103, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

22. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es MFD105, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

23. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es MFD107, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

24. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es MFD108, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

25. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es MFD109, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

26. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es MFD111, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

27. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es MFD114, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

28. El método de las reivindicaciones 1-10, en donde el anticuerpo reportero es un anticuerpo que se une dentro de los residuos 101-109, 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.

29. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la TTR mal plegada incluye una sustitución E89K.

30. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la TTR mal plegada incluye una sustitución E89Q.

31. El método de las reivindicaciones 1-30, en donde la muestra biológica es una primera alícuota de una muestra recolectada y el método comprende además repetir la etapa (a) y (b) en una segunda alícuota de la muestra recolectada que además comprende un anticuerpo de ensayo que compite con el anticuerpo de captura por la unión a TTR, en donde reducido anticuerpo reportero que está formando un complejo sándwich al repetir las etapas provee una indicación de la capacidad del anticuerpo de ensayo de unirse a TTR mal plegada.

32. El método de la reivindicación 31, en donde el anticuerpo de ensayo es 14G8 o una forma quimérica o humanizada del mismo, el anticuerpo de captura es 9D5, y el anticuerpo reportero es un anticuerpo anti-TTR policlonal.

33. El método de la reivindicación 32 en donde el anticuerpo de ensayo es una forma humanizada de 14G8.

34. Un método para determinar el acoplamiento a diana in vivo de un anticuerpo de prueba administrado a un sujeto, cuya diana es un epítipo dentro de los residuos 89-97 de transtiretina mal plegada (mis-TTR) mediante la detección de la mis-TTR restante en una muestra biológica del sujeto tratado con el anticuerpo de prueba, comprendiendo el método:

5 (a) poner en contacto la muestra biológica con un anticuerpo de captura que se une específicamente a un epítipo dentro de los residuos 89-97 y un anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítipo diferente de aquel del anticuerpo de captura dentro del TTR; en donde si está presente TTR mal plegada en la muestra, el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero se unen a la TTR mal plegada formando un complejo sándwich; y

10 (b) detectar el anticuerpo reportero que forma un complejo sándwich en la etapa (a), si hubiere, para indicar la presencia o ausencia de la TTR mal plegada.

35. El método de la reivindicación 34, en donde la muestra biológica es de un paciente con ATTR hereditaria.

15 36. El método de la reivindicación 35, en donde la muestra biológica es de un paciente con ATTR hereditaria que presenta una mutación seleccionada del grupo que consiste en V30M, Y114C, G47R, S50I, T49S, F33V, A45T, E89K, E89Q, y V122I.

37. El método de la reivindicación 36, en donde la mutación está seleccionada del grupo que consiste en V30M, Y114C, y S50I.

38. El método de la reivindicación 36, en donde la mutación es V30M.

20 39. El método de la reivindicación 36, en donde la mutación es Y114C.

40. El método de la reivindicación 36, en donde la mutación es S50I.

41. El método de la reivindicación 36, en donde la mutación es E89K.

42. El método de la reivindicación 36, en donde la mutación es E89Q.

25 43. El método de la reivindicación 34 o 35, en donde una reducción de la detección de TTR mal plegada en el sujeto tratado en relación con la detección de TTR mal plegada en una muestra biológica de un sujeto no tratado se correlaciona con un acoplamiento a diana positivo y tratar al sujeto con una cantidad igual o menor del anticuerpo de prueba.

44. El método de la reivindicación 35, en donde el sujeto tratado y el sujeto no tratado son el mismo individuo.

45. El método de la reivindicación 34, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es 9D5, en donde el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero tienen diferentes marcas.

5 46. El método de la reivindicación 34, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es 14G8.

47. El método de la reivindicación 34, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es 5A1.

48. El método de la reivindicación 34, en donde el anticuerpo de captura es 9D5 y el anticuerpo reportero es 6C1.

10 49. El método de la reivindicación 45, en donde el anticuerpo reportero compete por la unión con el anticuerpo de captura para unir transtiretina mal plegada multimérica.

50. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde el anticuerpo reportero tiene una marca electroquimioluminiscente y es detectado por electroquimioluminiscencia.

15 51. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde el anticuerpo de captura tiene una marca de biotina.

52. El método de cualquier reivindicación precedente, llevado a cabo cualitativamente.

20 53. El método de cualquier reivindicación precedente, llevado a cabo cuantitativamente para indicar una cantidad absoluta o relativa de TTR mal plegada.

54. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde el anticuerpo de captura está unido a una fase sólida antes de la etapa de contacto.

55. El método de la reivindicación 54, en donde el anticuerpo de captura está ligado a la fase sólida mediante un enlazador.

25 56. El método de la reivindicación 54, en donde la fase sólida comprende al menos un electrodo.

30 57. El método de cualquier reivindicación precedente, que comprende además comparar una señal del anticuerpo reportero con una señal del anticuerpo reportero en una muestra control que contiene una cantidad conocida de TTR mal plegada para determinar la cantidad de TTR mal plegada en la muestra.

58. El método de cualquier reivindicación precedente, que comprende además comparar una señal del anticuerpo reportero a partir de una curva de calibración de señal versus cantidad de TTR mal plegada para determinar la cantidad de TTR mal plegada en la muestra.

5 59. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde una señal del anticuerpo reportero es proporcional a la cantidad de TTR mal plegada en la muestra.

60. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la muestra es una muestra de un ser humano.

61. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la muestra es un fluido corporal.

10 62. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la muestra es plasma de un ser humano.

63. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la presencia de TTR mal plegada es utilizada para diagnosticar un sujeto con una amiloidosis mediada por transtiretina del cual se obtuvo la muestra.

15 64. El método de la reivindicación 63, en donde la amiloidosis mediada por transtiretina es una amiloidosis por transtiretina familiar o una amiloidosis por transtiretina de tipo salvaje esporádica.

20 65. El método de la reivindicación 64, en donde el sujeto ha sido identificado como que está en riesgo de una amiloidosis por transtiretina familiar en base a un ensayo genético.

66. El método de la reivindicación 64, en donde el sujeto no muestra síntomas de una amiloidosis por transtiretina familiar.

67. El método de la reivindicación 66 en donde el sujeto no tiene polineuropatía o miocardiopatía.

25 68. El método de la reivindicación 64, en donde la amiloidosis por transtiretina familiar es miocardiopatía por amiloide familiar (FAC), polineuropatía por amiloide familiar (FAP), o amiloidosis selectiva del sistema nervioso central (CNSA).

69. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la muestra biológica es de un paciente que recibe tratamiento para una amiloidosis mediada por transtiretina.

70. Un método para ajustar el tratamiento de un sujeto con amiloidosis mediada por transtiretina, que comprende:

(a) comparar la cantidad de TTR mal plegada detectada mediante el método de la reivindicación 34 o 35 en una muestra de un sujeto tratado anteriormente para amiloidosis mediada por transtiretina con la cantidad de TTR mal plegada detectada en el sujeto anteriormente a su tratamiento o durante una etapa temprana de tratamiento; y

(b) aumentar la dosis o frecuencia de la administración del tratamiento anterior si la cantidad de TTR mal plegada es la misma o mayor que la detectada anteriormente; o

(c) disminuir la dosis o frecuencia de la administración del tratamiento anterior o descontinuar el tratamiento anterior si la cantidad de TTR mal plegada es menor a la detectada anteriormente.

71. El método de la reivindicación 70, en donde el tratamiento anterior se realiza mediante administración intravenosa de un anticuerpo anti-TTR y, si la cantidad de TTR mal plegada es menor a la detectada anteriormente, el tratamiento anterior será descontinuado y reemplazado con un estabilizador TTR, terapia basada en oligonucleótido antisentido, terapia de interferencia de ARN o terapia de combinación con doxiciclina y ácido taurooursodesoxicólico.

72. El método de la reivindicación 71, en donde el sujeto ya no recibe tratamiento con el anticuerpo anti-TTR.

73. El método de la reivindicación 71, en donde el estabilizador de tetrámero de TTR es tafamidis o diflunisal.

74. El método de la reivindicación 71, en donde el estabilizador de tetrámero de TTR es diflunisal.

75. El método de la reivindicación 71, en donde el agente terapéutico basado en oligonucleótido antisentido es inotersen.

76. El método de la reivindicación 71, en donde el producto terapéutico basado en ARNi es patisiran o revusiran.

77. El método de la reivindicación 71, en donde el anticuerpo anti-TTR es 14G8.

78. El método de la reivindicación 77, en donde el sujeto ya no recibe tratamiento con el anticuerpo anti-TTR.

79. El método de la reivindicación 77, en donde el estabilizador de tetrámero de TTR es tafamidis o diflunisal.

80. El método de la reivindicación 77, en donde el estabilizador de tetrámero de TTR es diflunisal.

5 81. El método de la reivindicación 77, en donde el producto terapéutico basado en oligonucleótido antisentido es inotersen.

82. El método de la reivindicación 77, en donde el producto terapéutico basado en ARNi es patisiran o revusiran.

10 83. Un método para ajustar el tratamiento de un sujeto con amiloidosis mediada por transtiretina, que comprende:

(a) comparar la cantidad de anticuerpo reportero detectado mediante el método de la reivindicación 51 en una muestra de un sujeto antes de iniciar el tratamiento para amiloidosis mediada por transtiretina con la cantidad de anticuerpo reportero detectada en un sujeto luego de iniciar el tratamiento; y

15 (b) aumentar la dosis o frecuencia de administración del tratamiento si la cantidad de unión del anticuerpo reportero es la misma o mayor que aquella previamente detectada; o

20 (c) disminuir la dosis o frecuencia de administración del tratamiento o discontinuar el tratamiento si la cantidad de unión del anticuerpo reportero es menor que aquella previamente detectada.

84. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, en donde una amiloidosis mediada por transtiretina es distinguida de una amiloidosis de cadena liviana de amiloide (AL).

25 85. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-54, en donde la muestra es de un ratón transgénico con un transgén que expresa TTR humana.

86. Un método para determinar una proporción del nivel de transtiretina (TTR) mal plegada multimérica total en relación con el nivel de TTR mal plegada total en una muestra biológica; comprendiendo el método:

(a) dividir una muestra biológica en dos porciones;

(b) detectar la TTR mal plegada total en una primera porción de la muestra biológica mediante

(i) poner en contacto la primera porción de la muestra biológica con un anticuerpo de captura que se une específicamente a un epítipo dentro de los residuos 89-97 de TTR y un anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítipo diferente de TTR; en donde si está presente TTR mal plegada en la muestra, el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero se unen a la TTR mal plegada formando un complejo sándwich; y

(ii) detectar el anticuerpo reportero que forma un complejo sándwich en la etapa (b)(i), si hubiere, para indicar la presencia o ausencia de la TTR mal plegada.

(c) detectar la TTR mal plegada multimérica total en una segunda porción de la muestra biológica mediante

(i) poner en contacto la segunda porción de la muestra biológica con un anticuerpo de captura que se une específicamente a un epítipo dentro de los residuos 89-97 de TTR y un anticuerpo reportero que se une específicamente dentro de los residuos 89-97 de TTR; en donde si está presente TTR mal plegada multimérica en la muestra, el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero se unen a la TTR mal plegada multimérica formando un complejo sándwich; y

(ii) detectar el anticuerpo reportero que forma un complejo sándwich en la etapa (c)(i), si hubiere, para indicar la presencia o ausencia de la TTR mal plegada multimérica;

(d) calcular una proporción del nivel de TTR mal plegada multimérica total de (c) en relación con el nivel de TTR mal plegada total de (b).

87. Un método para detectar transtiretina (TTR) mal plegada en una muestra biológica, comprendiendo el método:

(a) poner en contacto una muestra biológica con un anticuerpo de captura que se une específicamente a un epítipo dentro de los residuos 101-109 de TTR y un anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítipo diferente de TTR; en donde si está presente TTR mal plegada en la muestra, el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero se unen a la TTR mal plegada formando un complejo sándwich; y

(b) detectar el anticuerpo reportero que se une a la TTR mal plegada en la etapa (a), si hubiere, para indicar la presencia o ausencia de la TTR mal plegada.

88. El método de la reivindicación 87, en donde la muestra biológica es de un paciente con ATTR hereditaria.

89. El método de la reivindicación 88, en donde la muestra biológica es de un paciente con ATTR hereditaria que presenta una mutación seleccionada del grupo que consiste en
5 V30M, Y114C, y S50I..

90. El método de la reivindicación 89, en donde la mutación es V30M.

91. El método de la reivindicación 89, en donde la mutación es Y114C.

92. El método de la reivindicación 89, en donde la mutación es S50I.

93. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es
10 18C5.

94. El método de la reivindicación 93 en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es un anticuerpo anti-TTR policlonal.

95. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-93, en donde el anticuerpo reportero es 9D5, 14G8, 5A1, 6C1, 8C3, 7G7, AD7F6, RT24, NI-301.35G11, MFD101,
15 MDF102, MFD103, MFD105, MFD107, MFD108, MFD109, MFD111, MFD114, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

96. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es 9D5, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

97. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es 14G8, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

98. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es 5A87, o una versión quimérica o una versión humanizada de los
25 mismos.

99. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es 6C87, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

100. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es 8C3, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

5 101. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es 7G7, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

102. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es AD7F6, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

10 103. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es RT24, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

15 104. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es NI-301.35G187, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

105. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es MFD1087, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

20 106. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es MDF102, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

107. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es MFD103, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

25 108. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es MFD105, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

30 109. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es MFD107, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

110. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es MFD108, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

5 111. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es MFD109, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

112. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es MFD1187, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

10 113. El método de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo de captura es 18C5 y el anticuerpo reportero es MFD114, o una versión quimérica o una versión humanizada de los mismos.

15 114. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-93, en donde el anticuerpo reportero 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.

20 115. Un método para determinar el acoplamiento a diana in vivo de un anticuerpo de prueba administrado a un sujeto, cuya diana es un epítipo dentro de los residuos 101-109 de transtiretina mal plegada (mis-TTR) mediante la detección de la mis-TTR restante en una muestra biológica del sujeto tratado con el anticuerpo de prueba, comprendiendo el método:

25 (a) poner en contacto la muestra biológica con un anticuerpo de captura que se une específicamente a un epítipo dentro de los residuos 101-109 y un anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítipo diferente de aquel del anticuerpo de captura dentro de TTR; en donde si está presente TTR mal plegada en la muestra, el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero se unen a la TTR mal plegada formando un complejo sándwich; y

(b) detectar el anticuerpo reportero que forma un complejo sándwich en la etapa (a), si hubiere, para indicar la presencia o ausencia de la TTR mal plegada.

116. El método de la reivindicación 115, en donde la muestra biológica es de un paciente con ATTR hereditaria.

117. El método de la reivindicación 116, en donde la muestra biológica es de un paciente con ATTR hereditaria que presenta una mutación seleccionada del grupo que consiste en V30M, Y114C, y S50I.

118. El método de la reivindicación 117, en donde la mutación es V30M.

5 119. El método de la reivindicación 117, en donde la mutación es Y114C.

120. El método de la reivindicación 117, en donde la mutación es S50I.

121. El método de la reivindicación 115 o 116, en donde el anticuerpo de captura es 18C5, en donde el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero tienen marcas diferentes.

10 122. El método de la reivindicación 115, en donde el anticuerpo reportero compete para la unión con el anticuerpo de captura para unir transtiretina mal plegada multimérica.

123. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde el anticuerpo reportero tiene una marca electroquimioluminiscente y es detectado por electroquimioluminiscencia.

15 124. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde el anticuerpo de captura tiene una marca de biotina.

125. El método de cualquier reivindicación precedente, llevado a cabo cualitativamente.

126. El método de cualquier reivindicación precedente, llevado a cabo cuantitativamente para indicar una cantidad absoluta o relativa de la TTR mal plegada.

20 127. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde el anticuerpo de captura está unido a una fase sólida antes de la etapa de contacto.

128. El método de la reivindicación 127, en donde el anticuerpo de captura está ligado a la fase sólida mediante un enlazador.

25 129. El método de la reivindicación 127, en donde la fase sólida comprende al menos un electrodo.

130. El método de cualquier reivindicación precedente, que comprende además comparar una señal del anticuerpo reportero con una señal del anticuerpo reportero en una muestra control que contiene una cantidad conocida de TTR mal plegada para determinar la cantidad de TTR mal plegada en la muestra.

131. El método de cualquier reivindicación precedente, que comprende además comparar una señal del anticuerpo reportero a partir de una curva de calibración de señal versus cantidad de TTR mal plegada para determinar la cantidad de TTR mal plegada en la muestra.

5 132. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde una señal del anticuerpo reportero es proporcional a la cantidad de TTR mal plegada en la muestra.

133. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la muestra es una muestra de un ser humano.

134. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la muestra es un fluido corporal.

10 135. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la muestra es plasma de un ser humano.

136. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la presencia de TTR mal plegada es utilizada para diagnosticar un sujeto con una amiloidosis mediada por transtiretina del cual se obtuvo la muestra.

15 137. El método de la reivindicación 136, en donde la amiloidosis mediada por transtiretina es una amiloidosis por transtiretina familiar o una amiloidosis por transtiretina de tipo salvaje esporádica.

20 138. El método de la reivindicación 137, en donde el sujeto ha sido identificado como que está en riesgo de una amiloidosis por transtiretina familiar en base a un ensayo genético.

139. El método de la reivindicación 137, en donde el sujeto no muestra síntomas de una amiloidosis por transtiretina familiar.

140. El método de la reivindicación 139 en donde el sujeto no tiene polineuropatía o miocardiopatía.

25 141. El método de la reivindicación 137, en donde la amiloidosis por transtiretina familiar es miocardiopatía por amiloide familiar (FAC), polineuropatía por amiloide familiar (FAP), o amiloidosis selectiva del sistema nervioso central (CNSA).

142. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la muestra biológica es de un paciente que recibe tratamiento para una amiloidosis mediada por transtiretina.

143. Un método para ajustar el tratamiento de un sujeto con amiloidosis mediada por transtiretina, que comprende:

(a) comparar la cantidad de TTR mal plegada detectada mediante el método de la reivindicación 25 en una muestra de un sujeto tratado anteriormente por amiloidosis mediada por transtiretina con la cantidad de TTR mal plegada detectada en el sujeto anteriormente al tratamiento o durante una etapa temprana de tratamiento; y

(b) aumentar la dosis o frecuencia de la administración del tratamiento anterior si la cantidad de TTR mal plegada es la misma o mayor que la detectada anteriormente; o

(c) disminuir la dosis o frecuencia de la administración del tratamiento anterior o discontinuar el tratamiento anterior si la cantidad de TTR mal plegada es menor a la detectada anteriormente.

144. El método de la reivindicación 143, en donde el tratamiento anterior se realiza mediante administración intravenosa de un anticuerpo anti-TTR y, si la cantidad de TTR mal plegada es menor a la detectada anteriormente, el tratamiento anterior será discontinuado y reemplazado con un estabilizador TTR, terapia basada en oligonucleótido antisentido, terapia de interferencia de ARN o terapia de combinación con doxiciclina y ácido tauroursodesoxicólico.

145. El método de la reivindicación 144, en donde el sujeto ya no recibe tratamiento con el anticuerpo anti-TTR.

146. El método de la reivindicación 144, en donde el estabilizador de tetramero de TTR es tafamidis o diflunisal.

147. El método de la reivindicación 144, en donde el estabilizador de tetramero de TTR es diflunisal.

148. El método de la reivindicación 144, en donde el producto terapéutico basado en oligonucleótido antisentido es inotersen.

149. El método de la reivindicación 144, en donde el producto terapéutico basado en ARNi es patisiran o revusiran.

150. El método de la reivindicación 144, en donde el anticuerpo anti-TTR es 14G8.

151. El método de la reivindicación 150, en donde el sujeto ya no recibe tratamiento con el anticuerpo anti-TTR.

152. El método de la reivindicación 150, en donde el estabilizador de tetrámero de TTR es tafamidis o diflunisal.

153. El método de la reivindicación 150, en donde el estabilizador de tetrámero de TTR es diflunisal.

5 154. El método de la reivindicación 150, en donde el producto terapéutico basado en oligonucleótido antisentido es inotersen.

155. El método de la reivindicación 150, en donde el producto terapéutico basado en ARNi es patisiran o revusiran.

10 156. Un método para ajustar el tratamiento de un sujeto con amiloidosis mediada por transtiretina, que comprende:

(a) comparar la cantidad de unión de anticuerpo reportero detectado mediante el método de la reivindicación 46 en una muestra de un sujeto antes de iniciar el tratamiento para amiloidosis mediada por transtiretina con la cantidad de unión de anticuerpo reportero detectada en un sujeto luego de iniciar el tratamiento; y

15 (b) aumentar la dosis o frecuencia de la administración del tratamiento anterior si la cantidad de unión de anticuerpo reportero es la misma o mayor que la detectada anteriormente; o

(c) disminuir la dosis o frecuencia de la administración del tratamiento anterior o discontinuar el tratamiento anterior si la cantidad de unión anticuerpo reportero es menor a la
20 detectada anteriormente.

157. El método de cualquiera de las reivindicaciones 87-142, en donde una amiloidosis mediada por transtiretina es distinguida de una amiloidosis de cadena liviana de amiloide (AL).

25 158. El método de la reivindicación 87, en donde la muestra es de un ratón transgénico con un transgén que expresa TTR humana.

159. Un método para determinar una proporción del nivel de transtiretina (TTR) mal plegada multimérica total en relación con el nivel de TTR mal plegada total en una muestra biológica; comprendiendo el método:

(a) dividir una muestra biológica en dos porciones;

(b) detectar la TTR mal plegada total en una primera porción de la muestra biológica mediante

(i) poner en contacto la primera porción de la muestra biológica con un anticuerpo de captura que se une específicamente a un epítoto dentro de los residuos 101-109 de TTR y un anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítoto diferente de TTR; en donde si está presente TTR mal plegada en la muestra, el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero se unen a la TTR mal plegada formando un complejo sándwich; y

(ii) detectar el anticuerpo reportero unido a la TTR mal plegada en la etapa (i), si hubiere, para indicar la presencia o ausencia de la TTR mal plegada;

(c) detectar la TTR mal plegada multimérica total en una segunda porción de la muestra biológica mediante

(i) poner en contacto la segunda porción de la muestra biológica con un anticuerpo de captura que se une específicamente a un epítoto dentro de los residuos 101-109 y un anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítoto dentro de los residuos 101-109 de TTR; en donde si está presente TTR mal plegada multimérica en la muestra, el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero se unen a la TTR mal plegada multimérica formando un complejo sándwich; y

(ii) detectar el anticuerpo reportero unido a la TTR mal plegada multimérica en la etapa (a), si hubiere, para indicar la presencia o ausencia de la TTR mal plegada multimérica;

(d) calcular una proporción del nivel de TTR mal plegada multimérica total de (c) en relación con el nivel de TTR mal plegada total de (b).