

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de unión a PAR2 que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) y un dominio variable de cadena ligera (VL), en el que el VH comprende:

i) una VH-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3;

ii) una VH-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, pero en la que está presente una histidina en una cualquiera o más de las posiciones de aminoácido correspondientes a las posiciones 1-17 de SEQ ID NO: 4; y

iii) una VH-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, pero en la que está presente una histidina en una cualquiera o más de las posiciones de aminoácido correspondientes a las posiciones 1-8 de SEQ ID NO: 5;

y en el que el VL comprende:

i) una VL-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8;

ii) una VL-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; y

iii) una VL-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; pero en la que está presente opcionalmente una histidina en una cualquiera o más de las posiciones de aminoácido correspondientes a las posiciones 1-14 de SEQ ID NO: 10,

en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene un CI_{50} de menos de 100 nM cuando compite con un anticuerpo o

fragmento de unión a antígeno que tiene los CDRs de las SEQ ID NO: 3-5 y 8-10 a un pH de 7,4 en un ensayo de unión a PAR2, y

en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene un CI_{50} mayor de 500 nM cuando compete con un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que tiene los CDRs de las SEQ ID NOs: 3-5 y 8-10 a un pH de 6,0 en un ensayo de unión a PAR2.

2. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que una histidina está presente en una o más de las posiciones de aminoácidos correspondientes a las posiciones 5, 7, 8, 12, 15, 16 o 17 de la SEQ ID NO: 4 y a las posiciones 2 o 3 de la SEQ ID NO: 5.

3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la VH-CDR2 comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a SEQ ID NO: 14; en el que la VH-CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a SEQ ID NO: 15, y en el que la VL-CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a SEQ ID NO: 20.

4. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la VH-CDR2 comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a SEQ ID NO: 818; en el que la VH-CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a SEQ ID NO: 15, y en el que la VL-CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a SEQ ID NO: 10 o 20.

5. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el VH comprende una

secuencia de aminoácidos correspondiente a SEQ ID NO: 831 y en el que el VL comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a SEQ ID NO: 7 o 17.

6. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos el 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 99% o el 100% idéntica a SEQ ID NO: 12 y en el que el VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos el 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 17.

7. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el VH comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a la SEQ ID NO: 12 y en el que el VL comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a la SEQ ID NO: 17.

8. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo monoclonal, opcionalmente un anticuerpo de IgG.

9. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está humanizado o es humano.

10. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno:

- a. impide que la tripsina, triptasa y/o matriptasa interaccionen con PAR2;
- b. impide que la tripsina, triptasa y/o matriptasa escindan PAR2;
- c. impide la escisión del dominio extracelular de PAR2;
- d. inhibe la exposición del ligando anclado; y/o
- e. impide que el ligando anclado interaccione con el segundo bucle transmembrana de PAR2.

11. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a PAR2 a pH 7.4 con una K_D de menos de aproximadamente 5 nM, 1 nM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 650 pM, 600 pM, 500 pM, 200 pM, 100 pM o 50 pM, en donde opcionalmente el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a PAR2 a pH 7.4 con una K_D de menos de aproximadamente 700 pM.

12. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una de las reivindicaciones precedentes, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a PAR2 a pH 6,0 con una K_D de más de aproximadamente 1 nM, 5 nM, 10 nM, 15 nM, 20 nM, 25 nM, 30 nM, 40 nM, 50 nM, 60 nM, 80 nM o 100 nM, en donde opcionalmente el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a PAR2 a pH 6,0 con una K_D de más de aproximadamente 30 nM.

13. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene una CI_{50} más de 20 veces inferior a un pH de 7,4 que a un pH de 6,0 cuando compete con un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que tiene las CDRs de las SEQ ID NO: 3-5 y 8-10 en un ensayo de unión a PAR2.

14. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-84, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene una CI_{50} de menos de $3,0 \times 10^{-10}$ M, opcionalmente menor a $1,5 \times 10^{-10}$ M en un ensayo de flujo de entrada de calcio en células A549 humanas.

15. Un ácido nucleico capaz de expresar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

17. Una célula huésped que comprende el vector de la reivindicación 16.

18. Una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14.