

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Modificaciones Voluntarias)

1. Una proteína de unión a antígeno recombinante que se une específicamente a un factor de crecimiento nervioso (NGF) que comprende al menos una región determinante de complementariedad (CDR) seleccionada del grupo que consiste en:

a. una cadena ligera variable (VL) que comprende:

i. una región determinante de complementariedad 1 (CDR1) que comprende secuencias de aminoácidos con al menos 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID. NO.1 o SEQ ID NO.21;

ii. una región determinante de complementariedad 1 (CDR2) que comprende secuencias de aminoácidos con al menos 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID. NO.2 o SEQ ID NO.22;

iii. una región determinante de complementariedad 1 (CDR3) que comprende secuencias de aminoácidos con al menos 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID. NO.3 o SEQ ID NO.23; y

b. una cadena pesada variable (VH) que comprende:

i. una región determinante de complementariedad 1 (CDR1) que comprende secuencias de aminoácidos con al menos 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID. NO.4 o SEQ ID NO.24;

ii. una región determinante de complementariedad 1 (CDR2) que comprende secuencias de aminoácidos con al menos 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID. NO.5 o SEQ ID NO.25; y

iii. una región determinante de complementariedad 1 (CDR3) que comprende secuencias de aminoácidos con al menos 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID. NO.6 o SEQ ID NO.26; y

cualesquiera variantes de estas con una o más sustituciones de aminoácidos conservativas en al menos una de CDR1, CDR2 o CDR3 en cualquiera de las regiones de cadena ligera variable o pesada variable de dicha proteína de unión a antígeno.

2. La proteína de unión al antígeno de la Reivindicación 1, en donde:

a. la región variable de cadena ligera (VL) comprende:

i. una región determinante de complementariedad 1 (CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos alrededor de 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO. 1

ii. una región determinante de complementariedad 2 (CDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos alrededor de 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO. 2

iii. una región determinante de complementariedad 3 (CDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos alrededor de 90 % de identidad de

- secuencia con la secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO. 3 y
- b. la región variable de cadena pesada (VH) comprende:
- i. una región determinante de complementariedad 1 (CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos alrededor de 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO. 4
 - ii. una región determinante de complementariedad 2 (CDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos alrededor de 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO. 5
 - iii. una región determinante de complementariedad 3 (CDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos alrededor de 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO. 6 y cualesquiera variantes de estas con una o más sustituciones de aminoácidos conservativas en al menos una de CDR1, CDR2 o CDR3 en cualquiera de las regiones de cadena ligera variable o pesada variable de dicha proteína de unión a antígeno.
3. La proteína de unión al antígeno de la Reivindicación 1, en donde:
- c. la región variable de cadena ligera (VL) comprende:
- i. una región determinante de complementariedad 1 (CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos alrededor de 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO. 21
 - ii. una región determinante de complementariedad 2 (CDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos alrededor de 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO. 22
 - iii. una región determinante de complementariedad 3 (CDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos alrededor de 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO. 23 y
- d. la región variable de cadena pesada (VH) comprende:
- i. una región determinante de complementariedad 1 (CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos alrededor de 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO. 24
 - ii. una región determinante de complementariedad 2 (CDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos alrededor de 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO. 25
 - iii. una región determinante de complementariedad 3 (CDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos alrededor de 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO. 26 y cualesquiera variantes de estas con una o más sustituciones de aminoácidos conservativas en al menos una de CDR1, CDR2 o CDR3 en cualquiera de las regiones de cadena ligera variable o pesada variable de dicha proteína de unión a antígeno.
4. Una proteína de unión a antígeno recombinante que se une específicamente a un factor

de crecimiento nervioso (NGF) que comprende:

a. una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO. 7; SEQ ID NO.9; SEQ ID NO. 27; SEQ ID NO.29; SEQ ID NO.55; SEQ ID NO.71; SEQ ID NO.73; SEQ ID NO.83; SEQ ID NO.85; SEQ ID NO.87; SEQ ID NO.89 y SEQ ID NO.91; y

b. una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO.10, SEQ ID NO. 28; SEQ ID NO.30; SEQ ID NO.56; SEQ ID NO.67; SEQ ID NO.69; SEQ ID NO.75; SEQ ID NO.77; SEQ ID NO.79 y SEQ ID NO. 81; y

cualesquiera variantes de estas con una o más sustituciones de aminoácidos conservativas en cualquiera de las regiones de cadena ligera variable o pesada variable de dicha proteína de unión a antígeno.

5. La proteína de unión a antígeno recombinante de la Reivindicación 4, en donde la cadena ligera variable comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO. 7 y la cadena pesada variable comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO. 8; y cualesquiera variantes de estas con una o más sustituciones de aminoácidos conservativas en cualquiera de las regiones de cadena ligera variable o pesada variable de dicha proteína de unión a antígeno.

6. La proteína de unión a antígeno recombinante de la Reivindicación 4, en donde la cadena ligera variable comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO. 27 y la cadena pesada variable comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO. 28; y cualesquiera variantes de estas con una o más sustituciones de aminoácidos conservativas en cualquiera de las regiones de cadena ligera variable o pesada variable de dicha proteína de unión a antígeno.

7. La proteína de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha proteína de unión a antígeno inhibe la unión de NGF al receptor TrkA.

8. La proteína de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha proteína de unión reduce o elimina un trastorno relacionado con NGF.

9. La proteína de unión a antígeno de la Reivindicación 8, en donde el trastorno relacionado con NGF se selecciona del grupo que consiste en: enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, obesidad, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, dolor e inflamación.

10. La proteína de unión al antígeno de la Reivindicación 9, en donde el trastorno relacionado con NGF es dolor.

11. La proteína de unión a antígeno de la Reivindicación 10, en donde dicho trastorno relacionado con NGF es un trastorno de dolor y se selecciona del grupo que consiste en: dolor por osteoartritis, dolor por artritis reumatoide, dolor quirúrgico y posquirúrgico, dolor por una incisión, dolor inflamatorio general, dolor por cáncer, dolor debido a traumatismo, dolor neuropático, neuralgia, dolor por neuropatía diabética, dolor asociado con enfermedades reumáticas, dolor asociado con enfermedades musculoesqueléticas, dolor visceral y dolor gastrointestinal.

12. La proteína de unión al antígeno de la Reivindicación 11, en donde el trastorno relacionado con NGF comprende dolor por osteoartritis.

13. La proteína de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha proteína de unión se selecciona del grupo que consiste en: un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo de cadena simple, un anticuerpo tetramérico, un anticuerpo tetravalente, un anticuerpo multiespecífico, un anticuerpo específico para un dominio, un anticuerpo con dominio eliminado, una proteína de fusión, una proteína de fusión ScFc, un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂, un fragmento Fv, un fragmento ScFv, un fragmento Fd, un anticuerpo de dominio simple, un fragmento dAb, un nanocuerpo inmunofarmacéutico modular pequeño (SMIP) y una molécula de IgNAR.

14. La proteína de unión a antígeno de la Reivindicación 13, en donde dicha proteína de unión al antígeno es un anticuerpo monoclonal.

15. La proteína de unión al antígeno de la Reivindicación 14, en donde dicho anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal canino, un anticuerpo monoclonal caninizado, un anticuerpo monoclonal felino, un anticuerpo monoclonal felinizado, un anticuerpo monoclonal humano, un anticuerpo monoclonal humanizado, un anticuerpo monoclonal equino o un anticuerpo monoclonal equinizado.

16. Una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión a antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Una célula hospedadora que produce la proteína de unión a antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15.

18. Un ácido nucleico aislado que comprende secuencias de ácidos nucleicos que codifican la proteína de unión a antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15.
19. Un vector que comprende la secuencia de ácido nucleico de la Reivindicación 18.
20. Una célula hospedadora que comprende el vector de la Reivindicación 19.
21. Una célula hospedadora que comprende el ácido nucleico de la Reivindicación 18.
22. Un método para producir la proteína de unión a antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 que comprende el cultivo de la célula hospedadora de cualquiera de las Reivindicaciones 18, 21 o 30 en condiciones que generan la producción de la proteína de unión a antígeno y el aislamiento de la proteína de unión a antígeno de la célula hospedadora o medio de cultivo de la célula hospedadora.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- se eliminan las antiguas Reivindicaciones 17 a 24 y 31 a 42.