

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica:

1. Un método para detectar la cadena ligera de neurofilamentos (Nfl) en una muestra biológica,

el método que comprende

(a) proporcionar una muestra biológica seleccionada de una muestra de sangre o de una

muestra CSF;

(b) enriquecer de una a una pluralidad de isoformas de Nfl en la muestra biológica; y

(c) detectar de una a una pluralidad de isoformas de Nfl enriquecidas en la etapa (b).

2. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa (b) comprende

(i) poner en contacto la muestra biológica con un primer agente de unión a epítipo

que se une específicamente a una primera población de isoformas de Nfl, y aislando la primera población de isoformas de Nfl produciendo así una muestra empobrecida de la primera población de isoformas de Nfl;

(ii) contactar con la muestra agotada de la primera población de Nfl isoformas

con un segundo agente de unión a epítipo que se une específicamente a una segunda población de isoformas de Nfl, y aislando la segunda población de isoformas de Nfl produciendo así una muestra empobrecida de la primera y segunda poblaciones de isoformas de Nfl; y

(iii) poner en contacto la muestra empobrecida de la primera y segunda poblaciones de isoformas de Nfl con un tercer agente de unión a epítipo que se une específicamente a una tercera población de isoformas de Nfl, y aislar la tercera población de isoformas de Nfl;

en el que la etapa (c) comprende detectar de una a una pluralidad de isoformas de Nfl en la primera población de isoformas de Nfl, de una a una pluralidad de isoformas de Nfl en la segunda población de isoformas de Nfl, de una a una pluralidad de isoformas de Nfl en la tercera población de Nfl isoformas, o cualquier combinación de las mismas.

3. El método de la reivindicación 2, en el que

el primer agente de unión a epítipo se une específicamente a un primer epítipo dentro de los aminoácidos 90 a 300 de SEC ID N.º: 1;

el segundo agente de unión a epítipo se une específicamente a un segundo epítipo dentro de los aminoácidos 200 a 450 de SEC ID N.º: 1 que está aguas abajo del primer epítipo; y

el tercer agente de unión a epítipo se une específicamente a un tercer epítipo dentro de los aminoácidos 397 a 543 de SEC ID N.º: 1 que está aguas abajo del segundo epítipo.

4. El método de la reivindicación 3, en el que

el primer epítipo está dentro de los aminoácidos 90 a 250 de SEC ID N.º: 1,

el segundo epítipo está dentro de los aminoácidos 250 a 400 de SEC ID N.º: 1;

el tercer epítipo está dentro de los aminoácidos 397 a 543 de SEC ID N.º: 1; o cualquier combinación de los mismos.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que

el primer agente de unión a epítipo es HJ30.1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, HJ30.2 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, HJ30.13 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente HJ30.1, unión de HJ30.2 o HJ30.13 a Nfl recombinante de longitud completa;

el segundo agente de unión a epítipo es HJ30.4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, HJ30.7 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente la unión de HJ30.4 o HJ30.7 a longitud completa, Nfl recombinante;

el tercer agente de unión a epítipo es HJ30.11, un fragmento de unión a antígeno del mismo, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente la unión de HJ30.11 a Nfl recombinante de longitud completa;

o cualquier combinación de los mismos.

6. El método de la reivindicación 1,

en donde la etapa (b) comprende

(i) poner en contacto la muestra biológica con un primer agente de unión a epítipo

que se une específicamente a una primera población de isoformas de Nfl, y aislar la

primera población de isoformas de Nfl produciendo así una muestra

agotada de la primera población de isoformas de Nfl;

(ii) poner en contacto la muestra empobrecida de la primera población de isoformas de Nfl con un segundo agente de unión a epítipo que se une específicamente a una segunda población de isoformas de Nfl, y aislar la segunda población de isoformas de Nfl;

en el que la etapa (c) comprende detectar de una a una pluralidad de isoformas de Nfl en la primera población de isoformas de Nfl, de una a una pluralidad de isoformas de Nfl en la segunda población de isoformas de Nfl, o cualquier combinación de las mismas.

7. El método de la reivindicación 6, en el que

el primer agente de unión a epítipo se une específicamente a un primer epítipo dentro de los aminoácidos 90 a 450 de SEC ID N.º 1;

el segundo agente de unión a epítipo se une específicamente a un epítipo dentro de los aminoácidos 396 a 543 de SEC ID N.º 1.

8. El método de la reivindicación 7, en el que

el primer epítipo está dentro de los aminoácidos 90 a 250 de SEC ID N.º 1; y el segundo epítipo está dentro de los aminoácidos 396 a 543 de SEC ID N.º 1.

9. El método de la reivindicación 8, en el que

el primer agente de unión a epítipo es HJ30.1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, HJ30.2 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, HJ30.13 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente HJ30 .1, unión de HJ30.2 o HJ30.13 a Nfl recombinante de longitud completa; y/o

el segundo agente de unión a epítipo es HJ30.11, un fragmento de unión a antígeno del mismo, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente la unión de HJ30.11 a Nfl recombinante de longitud completa.

10. El método de la reivindicación 7, en el que

el primer epítipo está dentro de los aminoácidos 250 a 400 de SEC ID N.º 1; y el segundo epítipo está dentro de los aminoácidos 400 a 543 de SEC ID N.º 1.

11. El método de la reivindicación 10, en el que

el primer agente de unión a epítipo es HJ30.4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, HJ30.7 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente la unión de HJ30.4 o HJ30.7 a longitud completa , Nfl recombinante; y/o

el segundo agente de unión a epítipo es HJ30.11, un fragmento de unión a

antígeno del mismo, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente la unión de HJ30.11 a Nfl recombinante de longitud completa.

12. El método de la reivindicación 1,

en el que la etapa (b) comprende poner en contacto la muestra biológica con un agente de unión a epitopes que se une específicamente a una primera población de isoformas de Nfl y aislar la primera población de isoformas de Nfl; en el que el agente de unión a epítipo se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) un agente de unión a epítipo que se une específicamente a un epítipo dentro de aminoácidos 90 a 250 de SEC ID N.º: 1 o aminoácidos 125 a 250 o SEC ID N.º: 1;
- (ii) un agente de unión a epítipo que se une específicamente a un epítipo dentro de los aminoácidos 116 a 184 de SEC ID N.º: 1;
- (iii) un agente de unión a epítipo que se une específicamente a un epítipo dentro de los aminoácidos 250 a 400 de SEC ID N.º: 1;
- (iv) un agente de unión a epítipo que se une específicamente a un epítipo dentro de los aminoácidos 283 a 338 de SEC ID N.º: 1;
- (v) un agente de unión a epítipo que se une específicamente a un epítipo dentro de los aminoácidos 400 a 543 de SEC ID N.º: 1;
- (vi) un agente de unión a epítipo que se une específicamente a un epítipo dentro de los aminoácidos 437 a 543 de SEC ID N.º: 1;
- (vii) HJ30.1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, HJ30.2 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, HJ30.13 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o un agente de unión a epítipo que competitivamente inhibe la unión de HJ30.1, HJ30.2 o HJ30.13 a Nfl recombinante de longitud completa
- (viii) HJ30.4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, HJ30.7 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente la unión de HJ30.4 o HJ30.7 a Nfl recombinante de longitud completa; y
- (ix) HJ30.11, un fragmento de unión a antígeno del mismo, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente la unión de HJ30.11 a Nfl recombinante de longitud completa.

13. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa (b) comprende enriquecer con isoforma(s) de Nfl que tienen aproximadamente 350 aminoácidos de longitud o menos, aproximadamente 300 aminoácidos de longitud o menos, aproximadamente 250 aminoácidos de longitud o menos, aproximadamente 200 aminoácidos de longitud o menos, aproximadamente 150 aminoácidos de longitud o menos, o aproximadamente 100 aminoácidos de longitud o menos.
14. El método de la reivindicación 13, en el que la etapa (b) comprende enriquecer con isoforma(s) de Nfl que tienen una longitud de aproximadamente 100 aminoácidos a aproximadamente 250 aminoácidos.
15. El método de la reivindicación 14, en el que la etapa (b) comprende el enriquecimiento en isoforma(s) de Nfl que tienen aproximadamente 106 aminoácidos de longitud o menos.
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 13, 14 ó 15, en el que la etapa (b) comprende enriquecer de una a una pluralidad de isoformas de Nfl que tienen una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 92 a 100 de SEC ID N.º: 1, aminoácidos 101 a 107 de SEC ID N.º: 1, aminoácidos 108 a 116 de SEC ID N.º: 1, aminoácidos 117 a 126 de SEC ID N.º: 1, aminoácidos 137 a 144 de SEC ID N.º: 1, aminoácidos 148 a 157 de SEC ID N.º: 1, aminoácidos 158 a 164 de SEC ID N.º: 1, aminoácidos 165 a 172 de SEC ID N.º: 1, aminoácidos 178 a 185 de SEC ID N.º: 1, aminoácidos 192 a 196 de SEC ID N.º: 1, o los aminoácidos 198 a 206 de SEC ID N.º: 1.
17. El método de la reivindicación 16, en el que la etapa (b) comprende enriquecer de una a una pluralidad de isoformas de Nfl que tienen una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 165 a 172 de SEC ID N.º: 1.
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 13, 14 ó 15, en el que la etapa (b) comprende enriquecer de una a una pluralidad de isoformas de Nfl que tienen una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 283 a 293 de SEC ID N.º: 1, aminoácidos 324 a 331 de SEC ID N.º: 1, aminoácidos 332 a 339 de SEC ID N.º: 1, o aminoácidos 340 a 354 de SEC ID N.º: 1.
19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 13, 14 ó 15, en el que la etapa (b) comprende enriquecer de una a una pluralidad de isoformas de Nfl que tienen una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 438 a 462 de SEC ID N.º: 1 o aminoácidos 530 a 540 de SEC ID N.º: 1.
20. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa (b) enriquece las isoformas de Nfl que comprenden un truncamiento N-terminal, en el que el

truncamiento N-terminal para cada isoforma de Nfl comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada independientemente del grupo que consiste en:

- (a) aminoácidos 1 a 90 de SEQ ID NO: 1;
- (b) aminoácidos 1 a 92 de SEQ ID NO: 1;
- (c) aminoácidos 1 a 124 de SEQ ID NO: 1;
- (d) aminoácidos 1 a 135 de SEQ ID NO: 1;
- (e) aminoácidos 1 a 137 de SEQ ID NO: 1;
- (D) aminoácidos 1 a 146 de SEQ ID NO: 1;
- (g) aminoácidos 1 a 162 de SEQ ID NO: 1;
- (h) aminoácidos 1 a 222 de SEQ ID NO: 1;
- (i) aminoácidos 1 a 223 de SEQ ID NO: 1;
- (j) aminoácidos 1 a 234 de SEQ ID NO: 1;
- (k) aminoácidos 1 a 252 de SEQ ID NO: 1;
- (l) aminoácidos 1 a 271 de SEQ ID NO: 1;
- (m) aminoácidos 1 a 281 de SEQ ID NO: 1;
- (n) aminoácidos 1 a 323 de SEQ ID NO: 1;
- (o) aminoácidos 1 a 339 de SEQ ID NO: 1;
- (P) aminoácidos 1 a 359 de SEQ ID NO: 1;
- (q) aminoácidos 1 a 396 de SEQ ID NO: 1;
- (r) aminoácidos 1 a 399 de SEQ ID NO: 1;
- (s) aminoácidos 1 a 420 de SEQ ID NO: 1;
- (t) aminoácidos 1 a 436 de SEQ ID NO: 1; ou
- (t) aminoácidos 1 a 528 de SEQ ID NO: 1.

21. El método de la reivindicación 20, en el que el truncamiento N-terminal para cada isoforma de Nfl comprende los aminoácidos 1 a 396 de SEC ID N.º: 1 o los aminoácidos 1 a 437 de SEC ID N.º: 1.

22. El método de la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en el que la etapa (b) enriquece para una única isoforma.

23. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la detección en la etapa (c) se produce mediante espectrometría de masas.

24. El método de la reivindicación 23, en el que el método comprende además en la etapa (c):

escindir las isoformas de Nfl enriquecidas con una proteasa y luego, opcionalmente, desalar el producto de escisión resultante mediante extracción en fase sólida para obtener una muestra que comprende péptidos proteolíticos de Nfl; y
y realizar cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC/MS) de la muestra que comprende péptidos proteolíticos de Nfl para detectar y opcionalmente cuantificar la cantidad de al menos un péptido proteolítico de Nfl.

25. El método de la reivindicación 24, en el que la proteasa es tripsina.
26. El método de la reivindicación 25, en el que al menos un péptido proteolítico de Nfl detectado y opcionalmente cuantificado incluye un péptido con una secuencia de aminoácidos elegida entre (i) los aminoácidos 165 a 172 de la SEC ID N.º: 1, (ii) los aminoácidos 198. a 206 de SEC ID N.º: 1, (iii) aminoácidos 324 a 331 de SEC ID N.º: 1, (iv) aminoácidos 438 a 462 de SEC ID N.º: 1, o (v) aminoácidos 530 a 540 de SEC
Número de identificación: 1.
27. El método de la reivindicación 25, en el que al menos un péptido proteolítico de Nfl detectado y opcionalmente cuantificado incluye dos o más péptidos con una secuencia de aminoácidos elegida entre (i) aminoácidos 165 a 172 de SEC ID N.º: 1, (ii) aminoácidos 198 a 206 de SEC ID N.º: 1, (iii) aminoácidos 324 a 331 de SEC ID N.º: 1, (iv) aminoácidos 438 a 462 de SEC ID N.º: 1, o (v) aminoácidos 530 a 540 de SEC ID N.º: 1.
28. El método de la reivindicación 25, en el que al menos un péptido proteolítico de Nfl detectado y opcionalmente cuantificado incluye tres o más péptidos con una secuencia de aminoácidos elegida entre (i) aminoácidos 165 a 172 de SEC ID N.º: 1, (ii) aminoácidos 198 a 206 de SEC ID N.º: 1, (iii) aminoácidos 324 a 331 de SEC ID N.º: 1, (iv) aminoácidos 438 a 462 de SEC ID N.º: 1, o (v) aminoácidos 530 a 540 de SEC ID N.º: 1.
29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que la detección en la etapa (c) se produce mediante un inmunoensayo o prueba de matriz molecular única.
30. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además cuantificar de una a una pluralidad de isoformas de Nfl detectadas en el paso (c).
31. Un método para detectar un biomarcador en una muestra obtenida de un sujeto, comprendiendo el método detectar la cadena ligera de neurofilamentos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en el que la muestra biológica es una muestra obtenida de un sujeto que tiene o está en riesgo de tener que tiene daño neuronal y el biomarcador es el de la pluralidad de isoformas de Nfl detectadas en el paso (c).
32. El método de la reivindicación 31, que comprende además cuantificar una de la pluralidad de isoformas de Nfl.

33. El método de la reivindicación 30 ó 32, en el que el método comprende cuantificar una primera y una segunda población de isoformas de Nfl, y opcionalmente en el que el biomarcador es una proporción de las dos poblaciones.

34. El método de la reivindicación 33, en el que

la primera población de isoformas de Nfl es la población de isoformas de Nfl aisladas en la reivindicación 2(i) y la segunda población de isoformas de Nfl es la población de isoformas de Nfl aisladas en la reivindicación 2(ii), opcionalmente en donde la población de isoformas de la reivindicación 2(i) y la reivindicación 2(ii) se producen según las reivindicaciones 3, 4, 5 o 23-29; o

la primera población de isoformas de Nfl es la población de isoformas de Nfl aisladas en la reivindicación 2(i) y la segunda población de isoformas de Nfl es la población de isoformas de Nfl aisladas en la reivindicación 2(iii), opcionalmente en donde la población de isoformas de la reivindicación 2(i) y la reivindicación 2(iii) se producen según las reivindicaciones 3, 4, 5 o 23-29; o

la primera población de isoformas de Nfl es la población de isoformas de Nfl aisladas en la reivindicación 2(ii) y la segunda población de isoformas de Nfl es la población de isoformas de Nfl aisladas en la reivindicación 2(iii), opcionalmente en donde la población de isoformas de la reivindicación 2(ii) y la reivindicación 2(iii) se producen según las reivindicaciones 3, 4, 5 o 23-29.

35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, que comprende además determinar si la cantidad del biomarcador cuantificado se reduce en comparación con su nivel en sujetos de control que son cognitivamente normales, en sujetos de control que son cognitivamente normales y amiloide negativos, o en sujetos de control que son cognitivamente normales y negativos para los niveles patológicos de depósitos de tau en el cerebro según lo evaluado por PET.

36. El método de la reivindicación 35, en el que al sujeto se le diagnostica una enfermedad neurodegenerativa o una lesión cerebral traumática cuando la cantidad cuantificada del biomarcador se desvía significativamente de la media en los sujetos de control.

37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 34, comprendiendo además el método tratar al sujeto.

38. Un método para medir una respuesta al tratamiento en un sujeto que tiene o está en riesgo de tener daño neuronal, comprendiendo el método

(a) cuantificar, en una primera muestra biológica obtenida del sujeto, un

biomarcador según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 36;

(b) administrar un tratamiento al sujeto; y

(c) cuantificar, en una segunda muestra biológica obtenida del sujeto después del tratamiento, el biomarcador cuantificado en la etapa (a);

en el que la primera muestra biológica y la segunda muestra biológica son ambas una muestra de sangre o ambas una muestra de CSF; y

en donde ningún cambio o una disminución en la cantidad del biomarcador en la segunda muestra, en comparación con la primera muestra, indica una respuesta positiva al tratamiento, o en donde la cantidad del biomarcador aumenta en la segunda muestra en comparación con la primera muestra pero el cambio es menor que un cambio que ocurre en un grupo de control de sujetos que tienen lesión neuronal pero a los que no se les administró tratamiento.

39. Un método para monitorear a un sujeto que tiene o está en riesgo de tener daño neuronal, el método que comprende cuantificar un biomarcador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 35, en una primera muestra biológica obtenida del sujeto y una segunda muestra biológica obtenida del sujeto, en el que la primera muestra biológica y la segunda muestra biológica son ambas una muestra de sangre o ambas una muestra de CSF, y en el que la segunda muestra biológica se obtuvo después de la primera muestra biológica;

en el que un aumento en la cantidad del biomarcador en la segunda muestra en comparación con la primera muestra indica un aumento en el daño neuronal.

40. El método de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 39, en el que el sujeto tiene o está en riesgo de tener una enfermedad neurodegenerativa.

41. El método de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 39, en el que el sujeto tiene o está en riesgo de tener una lesión cerebral traumática.

42. Un agente de unión a epítipo de cadena ligera antineurofilamento (Nfl) aislado seleccionado del grupo que consiste en HJ30.1, una versión humanizada de HJ30.1, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente la unión de HJ30.1 a recombinante de longitud completa. NFL.

43. Un agente de unión a epítipo de cadena ligera antineurofilamento (Nfl) aislado seleccionado del grupo que consiste en HJ30.2, una versión humanizada de HJ30.2, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente la unión de HJ30.2 a recombinante de longitud completa. NFL.

44. Un agente de unión a epítipo de cadena ligera antineurofilamento (Nfl) aislado

seleccionado del grupo que consiste en HJ30.4, una versión humanizada de HJ30.4, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente la unión de HJ30.7 a recombinante de longitud completa. NFL.

45. Un agente de unión a epítipo de cadena ligera antineurofilamento (Nfl) aislado seleccionado del grupo que consiste en HJ30.7, una versión humanizada de HJ30.7, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente la unión de HJ30.7 a recombinante de longitud completa. NFL.

46. Un agente de unión a epítipo de cadena ligera antineurofilamento (Nfl) aislado seleccionado del grupo que consiste en HJ30.11, una versión humanizada de HJ30.11, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente la unión de HJ30.11 a recombinante de longitud completa. NFL.

47. Un agente de unión a epítipo de cadena ligera anti-neurofilamento (Nfl) aislado seleccionado del grupo que consiste en HJ30.13, una versión humanizada de HJ30.13, o un agente de unión a epítipo que inhibe competitivamente la unión de HJ30.13 a recombinante de longitud completa. NFL.

48. Un anticuerpo aislado producido por el hibridoma depositado en la Colección Americana de Cultivos Tipo que tiene la designación ATCC PTA-126966.

49. Un anticuerpo aislado producido por el hibridoma depositado en la Colección Americana de Cultivos Tipo que tiene la designación ATCC PTA-126967.

50. Un anticuerpo aislado producido por el hibridoma depositado en la Colección Americana de Cultivos Tipo que tiene la designación ATCC PTA-126968.

51. Un anticuerpo aislado producido por el hibridoma depositado en la Colección Americana de Cultivos Tipo que tiene la designación ATCC PTA-126969.

52. Un anticuerpo aislado producido por el hibridoma depositado en la Colección Americana de Cultivos Tipo que tiene la designación ATCC PTA-126970.

53. Un anticuerpo aislado producido por el hibridoma depositado en la Colección Americana de Cultivos Tipo que tiene la designación ATCC PTA-126971.

54. Una cadena ligera anti-neurofilamento (Nfl) aislada que comprende (a) una región variable de cadena ligera de HJ30.1 (ATCC n.º PTA-126966), y/o (b) una región variable de cadena pesada de HJ30.1 (ATCC n.º PTA -126966).

55. Una cadena ligera anti-neurofilamento (Nfl) aislada que comprende (a) una región variable de cadena ligera de HJ30.2 (ATCC n.º PTA-126967), y/o (b) una región variable de cadena pesada de HJ30.2 (ATCC n.º PTA -126967).

56. Una cadena ligera anti-neurofilamento (Nfl) aislada que comprende (a) una región

variable de cadena ligera de HJ30.4 (ATCC # PTA-126968), y/o (b) una región variable de cadena pesada de HJ30.4 (ATCC # PTA -126968).

57. Una cadena ligera anti-neurofilamento (Nfl) aislada que comprende (a) una región variable de cadena ligera de HJ30.7 (ATCC n.º PTA-126969), y/o (b) una región variable de cadena pesada de HJ30.7 (ATCC n.º PTA -126969).

58. Una cadena ligera anti-neurofilamento (Nfl) aislada que comprende (a) una región variable de cadena ligera de HJ30.11 (ATCC n.º PTA-126970), y/o (b) una región variable de cadena pesada de HJ30.11 (ATCC n.º PTA -126970).

59. Una cadena ligera anti-neurofilamento (Nfl) aislada que comprende (a) una región variable de cadena ligera de HJ30.13 (ATCC n.º PTA-126971), y/o (b) una región variable de cadena pesada de HJ30.13 (ATCC n.º PTA -126971).

60. Una cadena ligera antineurofilamento (Nfl) aislada que comprende (a) una región variable de cadena ligera con 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la VL de HJ30. 1 (ATCC # PTA-126966), y/o (b) una región variable de cadena pesada con 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con el VH de HJ30. 1 (ATCC n.º PTA-126966).

61. Una cadena ligera antineurofilamento (Nfl) aislada que comprende (a) una región variable de cadena ligera con 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la VL de HJ30. 2 (ATCC # PTA-126967), y/o (b) una región variable de cadena pesada con 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con el VH de HJ30. 2 (ATCC n.º PTA-126967).

62. Una cadena ligera antineurofilamento (Nfl) aislada que comprende (a) una región variable de cadena ligera con 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la VL de HJ30. 4 (ATCC # PTA-126968), y/o (b) una región variable de cadena pesada con 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con el VH de HJ30. 4 (ATCC n.º PTA-126968).

63. Una cadena ligera antineurofilamento (Nfl) aislada que comprende (a) una región variable de cadena ligera con 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la VL de HJ30. 7 (ATCC # PTA-126969), y/o (b) una región variable de cadena pesada con 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con el VH de HJ30. 7 (ATCC n.º PTA-126969).

64. Una cadena ligera antineurofilamento (Nfl) aislada que comprende (a) una región variable de cadena ligera con 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la VL de HJ30. 11 (ATCC # PTA-126970), y/o (b) una región variable de cadena pesada

con 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad con el VH de HJ30.11 (ATCC # PTA-126970).

65. Una cadena ligera antineurofilamento (Nfl) aislada que comprende (a) una región variable de cadena ligera con 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la VL de HJ30. 13 (ATCC # PTA-126971), y/o (b) una región variable de cadena pesada con 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la VH de HJ30. 13 (ATCC # PTA-126971).

66. Uso de un agente de unión a epítipo según cualquiera de las reivindicaciones 42 a 65 para detectar y/o cuantificar Nfl en una muestra biológica.

67. Uso de un agente de unión a epítipo según la reivindicación 66, en el que la muestra biológica es una muestra de sangre o una muestra de líquido cefalorraquídeo.

68. Uso de un agente de unión a epítipo según la reivindicación 42 ó 65, en el que el agente de unión a epítipo está unido a una etiqueta detectable.