

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este que se fija a la periostina, en donde el anticuerpo o fragmento de fijación al antígeno de este comprende:
 - a) una CDR1 de la cadena pesada de inmunoglobulina (CDR-H1) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 1 (GYTFTSYG);
 - b) una CDR2 de la cadena pesada de inmunoglobulina (CDR-H2) que comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en cualquiera de SEQ ID NO: 2 (ISAYNGNT), 3 (ISAYSGNT), 4 (ISAYQGNT), 5 (ISAYTGNT) o 6 (ISAYDGNT);
 - c) una CDR3 de la cadena pesada de inmunoglobulina (CDR-H3) que comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en cualquiera de SEQ ID NO: 7 (DILVVPFDY), 8 (DVLVVPFDY) o 9 (DMLVVPFDY);
 - d) una CDR1 de la cadena liviana de inmunoglobulina (CDR-L1) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 10 (SSDIGSNR);
 - e) una CDR2 de la cadena liviana de inmunoglobulina (CDR-L2) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 11 (SND); y
 - f) una CDR3 de la cadena liviana de inmunoglobulina (CDR-L3) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 12 (AAWDDSLSTYV).
2. Un anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este que se fija a la periostina, en donde el anticuerpo o fragmento de fijación al antígeno de este comprende cualquiera de una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de:
 - a) una CDR1 de la cadena pesada de inmunoglobulina (CDR-H1) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 1 (GYTFTSYG);
 - b) una CDR2 de la cadena pesada de inmunoglobulina (CDR-H2) que comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 16 (ISAYXGNT);
 - c) una CDR3 de la cadena pesada de inmunoglobulina (CDR-H3) que comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 17 (DXLVVPFDY);
 - d) una CDR1 de la cadena liviana de inmunoglobulina (CDR-L1) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 10 (SSDIGSNR);
 - e) una CDR2 de la cadena liviana de inmunoglobulina (CDR-L2) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 11 (SND); y
 - f) una CDR3 de la cadena liviana de inmunoglobulina (CDR-L3) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 12 (AAWDDSLSTYV); en donde X es cualquier residuo de aminoácido.
3. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este comprende:

a) una CDR1 de la cadena pesada de inmunoglobulina (CDR-H1) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 1 (GYTFTSYG);

b) una CDR2 de la cadena pesada de inmunoglobulina (CDR-H2) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 2 (ISAYNGNT);

c) una CDR3 de la cadena pesada de inmunoglobulina (CDR-H3) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 9 (DMLVVPFDY);

d) una CDR1 de la cadena liviana de inmunoglobulina (CDR-L1) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 10 (SSDIGSNR);

e) una CDR2 de la cadena liviana de inmunoglobulina (CDR-L2) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 11 (SND); y

f) una CDR3 de la cadena liviana de inmunoglobulina (CDR-L3) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 12 (AAWDDSLSTYV).

4. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este es humano, quimérico o humanizado.

5. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este es un anticuerpo IgG.

6. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este comprende una o más mutaciones para reducir una o más funciones efectoras del anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este.

7. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde la una o más mutaciones para reducir una o más funciones efectoras del anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este comprende una o más mutaciones o conjuntos de mutaciones seleccionadas de: N434A, N434H, T307A/E380A/N434A, M252Y/S254T/T256E, 433K/434F/436H, T250Q, T250F, M428L, M428F, T250Q/M428L, N434S, V308W, V308Y, V308F, M252Y/M428L, D259I/V308F, M428L/V308F, Q311V/N434S, T307Q/N434A, E258F/V427T, S228P, L235E, S228P/L235E/R409K, S228P/L235E, K370Q, K370E, eliminación de G446, eliminación de K447, y combinaciones de estas de IgG4 de acuerdo con el sistema de numeración EU.

8. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde la una o más mutaciones para reducir una o más funciones efectoras del anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este comprende: las mutaciones S228P, F234A y L235A de IgG4 de acuerdo con el sistema de numeración

EU.

9. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este es un Fab, F(ab)2, un anticuerpo de dominio único o un fragmento variable monocatenario (scFv).

10. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, que comprende una región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de la cadena liviana de inmunoglobulina:

a) en donde la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 90 %, 95 %, 97 %, 99 % o que es 100 % idéntica a la que se establece en SEQ ID NO: 13; y

b) en donde la región variable de la cadena liviana de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 90 %, 95 %, 97 %, 99 % o que es 100 % idéntica a la que se establece en SEQ ID NO: 14; en donde el residuo de aminoácido número 55 de SEQ ID NO: 13 es asparagina, serina, glutamina, treonina o ácido aspártico, o en donde el residuo de aminoácido número 100 de SEQ ID NO: 13 es metionina, isoleucina o valina.

11. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este cuando se fija a la periostina entra en contacto con uno de los siguientes residuos de aminoácidos: N276, R284, E288, L287, V295 y K302 de SEQ ID NO: 15.

12. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este cuando se fija a la periostina entra en contacto con dos, tres, cuatro o cinco de los siguientes residuos de aminoácidos: N276, R284, E288, L287, V295 y K302 de SEQ ID NO: 15.

13. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este cuando se fija a la periostina entra en contacto con todos los siguientes residuos de aminoácidos: N276, R284, E288, L287, V295 y K302 de SEQ ID NO: 15.

14. Un anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este que se fija a la periostina, que comprende una región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de la cadena liviana de inmunoglobulina:

a) en donde la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 90 %, 95 %, 97 %, 99 % o que es 100 % idéntica a la que se establece en SEQ ID NO: 13; y

b) en donde la región variable de la cadena liviana de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 90 %, 95 %, 97 %, 99 % o que es 100 % idéntica a la que se establece en SEQ ID NO: 14; en donde el residuo de aminoácido número 55 de SEQ ID NO: 13 es asparagina, serina, glutamina, treonina o ácido aspártico, o en donde el aminoácido número 100 de SEQ ID NO: 13 es metionina, isoleucina o valina.

15. Un anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este que se fija a la periostina, que comprende una región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de la cadena liviana de inmunoglobulina:

a) en donde la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 90 %, 95 %, 97 %, 99 % o que es 100 % idéntica a la que se establece en SEQ ID NO: 13; y

b) en donde la región variable de la cadena liviana de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 90 %, 95 %, 97 %, 99 % o que es 100 % idéntica a la que se establece en SEQ ID NO: 14.

16. Un anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este que se fija a la periostina, que comprende una región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de la cadena liviana de inmunoglobulina:

a) en donde la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a la que se establece en SEQ ID NO: 13; y

b) en donde la región variable de la cadena liviana de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a la que se establece en SEQ ID NO: 14.

17. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 16, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este es humano, humanizado o quimérico.

18. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 17, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este es un anticuerpo IgG.

19. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 18, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este comprende una o más mutaciones para reducir una o más funciones efectoras del anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este.

20. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde la una o más mutaciones para reducir una o más funciones efectoras del anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este comprende una o más mutaciones o conjuntos de mutaciones seleccionadas de: N434A, N434H, T307A/E380A/N434A, M252Y/S254T/T256E, 433K/434F/436H, T250Q, T250F, M428L, M428F, T250Q/M428L, N434S, V308W, V308Y, V308F, M252Y/M428L, D259I/V308F, M428L/V308F, Q311V/N434S, T307Q/N434A, E258F/V427T, S228P, L235E, S228P/L235E/R409K, S228P/L235E, K370Q, K370E, eliminación de G446, eliminación de K447, y combinaciones de estas de IgG4 de acuerdo con el sistema de numeración EU.

21. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde la o más mutaciones para reducir una o más funciones efectoras del anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este comprende: las mutaciones S228P, F234A y L235A de IgG4 de acuerdo con el sistema de numeración EU.

22. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 16, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este es un Fab, F(ab)2, un anticuerpo de dominio único o un fragmento variable monocatenario (scFv).

23. Un anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este que se fija al dominio de fasciclina 2 (FAS2) de la periostina.

24. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con la Reivindicación 23, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este cuando se fija a la periostina entra en contacto con un residuo de aminoácido seleccionado del aminoácido 276 a 302 de SEQ ID NO: 15.

25. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con las Reivindicaciones 23 o 24, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este cuando se fija a la periostina entra en contacto con uno de los siguientes residuos de aminoácidos: N276, R284, E288, L287, V295 o K302 y SEQ ID NO: 15.

26. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 25, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este cuando se fija a la periostina entra en contacto con dos, tres, cuatro o cinco de los siguientes residuos de aminoácidos: N276, R284, E288, L287, V295 y K302 de SEQ ID NO: 15.

27. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 26, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este cuando se fija a la periostina entra en contacto con todos los siguientes residuos de aminoácidos: N276, R284, E288, L287, V295 o K302 y SEQ ID NO: 15.

28. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 27, en donde el anticuerpo o fragmento de fijación al antígeno de este comprende:

a) una CDR1 de la cadena pesada de inmunoglobulina (CDR-H1) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 1 (GYTFTSYG);

b) una CDR2 de la cadena pesada de inmunoglobulina (CDR-H2) que comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en cualquiera de SEQ ID NO: 2 (ISAYNGNT), 3 (ISAYSGNT), 4 (ISAYQGNT), 5 (ISAYTGNT) o 6 (ISAYDGNT);

c) una CDR3 de la cadena pesada de inmunoglobulina (CDR-H3) que comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en cualquiera de SEQ ID NO: 7 (DILVVPFDY), 8 (DVLVVPFDY) o 9 (DMLVVPFDY);

d) una CDR1 de la cadena liviana de inmunoglobulina (CDR-L1) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 10 (SSDIGSNR);

e) una CDR2 de la cadena liviana de inmunoglobulina (CDR-L2) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 11 (SND); y

f) una CDR3 de la cadena liviana de inmunoglobulina (CDR-L3) que comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 12 (AAWDDSLSTYV).

29. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 28, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este es quimérico, humanizado o humano.

30. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 29, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este es un anticuerpo IgG.

31. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 30, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este comprende una o más mutaciones para reducir una o más funciones efectoras del anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este.

32. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con la Reivindicación 31, en donde la una o más mutaciones para reducir una o más funciones efectoras del anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este comprende

una o más mutaciones o conjuntos de mutaciones seleccionadas de: N434A, N434H, T307A/E380A/N434A, M252Y/S254T/T256E, 433K/434F/436H, T250Q, T250F, M428L, M428F, T250Q/M428L, N434S, V308W, V308Y, V308F, M252Y/M428L, D259I/V308F, M428L/V308F, Q311V/N434S, T307Q/N434A, E258F/V427T, S228P, L235E, S228P/L235E/R409K, S228P/L235E, K370Q, K370E, eliminación de G446, eliminación de K447, y combinaciones de estas de IgG4 de acuerdo con el sistema de numeración EU.

33. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con la Reivindicación 31, en donde la una o más mutaciones para reducir una o más funciones efectoras del anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este comprende las mutaciones S228P, F234A y L235A de IgG4 de acuerdo con el sistema de numeración EU.

34. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 30, en donde el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este es un Fab, F(ab)2, un anticuerpo de dominio único o un fragmento variable monocatenario (scFv).

35. El anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34, en donde el anticuerpo tiene una IC50 menor de alrededor de 50 nanomolar en un ensayo de adhesión celular realizado con células de fibroblastos de pulmón humano y/o células de fibroblastos de ratón.

36. Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 35.

37. Una línea celular que comprende el ácido nucleico de acuerdo con la Reivindicación 36.

38. La línea celular de acuerdo con la Reivindicación 37, en donde la línea celular es una línea celular de ovario de hámster chino.

39. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 35 y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 39, formulada para la administración intravenosa.

41. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 39, formulada para la administración subcutánea.

42. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 39, formulada para la administración intratumoral.
43. Un método para elaborar una composición para disminuir el contenido de colágeno en un tumor que comprende mezclar el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 35 y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo.
44. Un método para elaborar una composición para aumentar el fenotipo de macrófago M1 y/o reducir el fenotipo de macrófago M2 en un tumor que comprende mezclar el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 35 y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo.
45. . Un método para elaborar una composición para reducir la acumulación de células mieloides granulocíticas supresoras y/o macrófagos asociados a tumores en un individuo que comprende mezclar el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 35 y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo.
46. Un método para elaborar una composición para aumentar la frecuencia de los linfocitos T CD4+ y/o CD8+ en un tumor de un individuo que comprende mezclar el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 35 y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo.
47. Un método para elaborar una composición para aumentar la expresión y/o liberación de interferón gamma por parte de los linfocitos T CD8+ en un tumor en un individuo que comprende mezclar el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 35 y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo.
48. Un método para producir el anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 35 que comprende incubar la línea celular de acuerdo con las Reivindicaciones 37 o 38 en un medio de cultivo celular en condiciones suficientes para permitir la expresión y secreción del anticuerpo recombinante o fragmento de fijación al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 35.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- se eliminan las Reivindicaciones 43 a 58, 64 y 65
- las nuevas Reivindicaciones 43 a 48 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 59 a 63 y 66 respectivamente.
- se ajustan las numeraciones y dependencias respectivamente.