

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína serina proteasa transmembrana 6 (TMPRSS6), en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se une al dominio catalítico de TMPRSS6 pero no se une a la tríada catalítica de TMPRSS6.
2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se une además en un sitio comprendido dentro del dominio 2 de LDLRa de TMPRSS6.
3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 1 o 2, en donde la unión del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo a TMPRSS6 no ocluye directamente la tríada catalítica de TMPRSS6.
4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la unión del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo a TMPRSS6 media la regulación alostérica de TMPRSS6.
5. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la unión del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo a TMPRSS6 media la inhibición alostérica de TMPRSS6.
6. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína serina proteasa transmembrana 6 (TMPRSS6), en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es un inhibidor alostérico de TMPRSS6.
7. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno mantiene TMPRSS6 en una conformación inactiva que es capaz de unirse pero no escindir un sustrato de TMPRSS6.
8. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 7, en donde el sustrato de TMPRSS6 es hemojuvelina (HJV).
9. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína serina proteasa transmembrana 6 (TMPRSS6), en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une dentro del dominio catalítico de TMPRSS6 en un sitio que ocluye estéricamente la tríada catalítica de TMPRSS6.
10. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 9, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compite con la hemojuvelina (HHV) por la unión a TMPRSS6.
11. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína transmembrana proteasa serina 6 humana (hTMPRSS6) (SEQ ID NO:126), en donde

el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo interactúa con uno o más aminoácidos contenidos dentro del dominio extracelular de hTMPRSS6, según se determina por el intercambio de hidrógeno/deuterio.

12. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 11, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo interactúa con una secuencia de aminoácidos seleccionada de: (a) aminoácidos 125 a 133 de SEQ ID NO: 126; (b) aminoácidos 586-594 de SEQ ID NO: 126; (c) aminoácidos 626 a 650 de SEQ ID NO: 126; (d) aminoácidos 693 a 703 de SEQ ID NO: 126; (e) aminoácidos 704 a 724 de SEQ ID NO: 126; y/o (e) aminoácidos 780 a 805 de SEQ ID NO: 126, según se determina mediante intercambio de hidrógeno/deuterio.

13. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo interactúa con una secuencia de aminoácidos seleccionada de: (a) aminoácidos 693 a 703 de SEQ ID NO: 126; y/o (b) los aminoácidos 780 a 805 de SEQ ID NO: 126, según se determina mediante intercambio de hidrógeno/deuterio.

14. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo interactúa con una secuencia de aminoácidos seleccionada de: (a) aminoácidos 125 a 133 de SEQ ID NO: 126; (b) aminoácidos 586-594 de SEQ ID NO: 126; (c) aminoácidos 626 a 650 de SEQ ID NO: 126; y/o (d) aminoácidos 704 a 724 de SEQ ID NO: 126, según se determina mediante intercambio de hidrógeno/deuterio.

15. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína transmembrana proteasa serina 6 (TMPRSS6), en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo interactúa con los residuos G699, H701, D724, Q726, L727, I728, P729, L732, E735, G749, Y750, R751, K752 y N791 de TMPRSS6 humana (SEQ ID NO: 126), según se determina mediante modelado estructural de microscopía crioelectrónica.

16. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 15, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo interactúa además con los residuos V490, S501, T502, C503, I504, S505 y K508 de TMPRSS6 humana (SEQ ID NO: 126), según se determina por el modelado estructural de microscopía crioelectrónica.

17. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína transmembrana proteasa serina 6 (TMPRSS6), en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo interactúa con los residuos R597, R599, I601, D622, L710, R711, E712, G713, G714, P715 e I716 de TMPRSS6 humana, según se determina mediante modelado estructural por microscopía crioelectrónica.

18. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína serina proteasa transmembrana 6 (TMPRSS6), en donde el anticuerpo o fragmento de

unión al antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de complementariedad (CDR) de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una región variable de cadena pesada (HCVR); y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde HCDR3 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de una secuencia de HCDR3 enumerada en la Tabla 1.

19. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 18, en donde la secuencia LCDR3 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de una secuencia LCDR3 enumerada en la Tabla 1.

20. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 18 o 19, que comprende una secuencia HCDR1, HCDR2 y HCDR3 enumerada en la Tabla 1.

21. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, que comprende una secuencia LCDR1, LCDR2 y LCDR3 enumerada en la Tabla 1.

22. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde:

(a) el dominio HCDR1 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 4, 24, 34, 44, 64, 84 o 102;

(b) el dominio HCDR2 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 6, 26, 36, 46, 66, 86 o 104;

(c) el dominio HCDR3 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 8, 28, 38, 48, 68, 88 o 106;

(d) el dominio LCDR1 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 12, 52, 72, 92 o 110;

(e) el dominio LCDR2 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 14, 54 o 74; y

(f) el dominio LCDR3 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 16, 56, 76, 94 o 112.

23. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, en donde las tres CDR de cadena pesada y las tres CDR de cadena ligera comprenden uno de los siguientes conjuntos de CDR:

(a) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO:6 (HCDR2), SEQ ID NO:8 (HCDR3), SEQ ID NO:12 (LCDR1), SEQ ID NO:14 (LCDR2), y SEQ ID NO:16 (LCDR3);

(b) SEQ ID NO: 24 (HCDR1), SEQ ID NO:26 (HCDR2), SEQ ID NO:28 (HCDR3), SEQ ID NO:12 (LCDR1), SEQ ID NO:14 (LCDR2), y SEQ ID NO:16 (LCDR3);

(c) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO:36 (HCDR2), SEQ ID NO:38 (HCDR3), SEQ ID NO:12 (LCDR1), SEQ ID NO:14 (LCDR2), y SEQ ID NO:16 (LCDR3);

- (d) SEQ ID NO: 44 (HCDR1), SEQ ID NO:46 (HCDR2), SEQ ID NO:48 (HCDR3), SEQ ID NO:52 (LCDR1), SEQ ID NO:54 (LCDR2), y SEQ ID NO:56 (LCDR3);
- (e) SEQ ID NO: 64 (HCDR1), SEQ ID NO:66 (HCDR2), SEQ ID NO:68 (HCDR3), SEQ ID NO:72 (LCDR1), SEQ ID NO:74 (LCDR2), y SEQ ID NO:76 (LCDR3);
- 5 (f) SEQ ID NO: 84 (HCDR1), SEQ ID NO:86 (HCDR2), SEQ ID NO:88 (HCDR3), SEQ ID NO:92 (LCDR1), SEQ ID NO:14 (LCDR2), y SEQ ID NO:94 (LCDR3); o
- (g) SEQ ID NO: 102 (HCDR1), SEQ ID NO:104 (HCDR2), SEQ ID NO:106 (HCDR3), SEQ ID NO:110 (LCDR1), SEQ ID NO:14 (LCDR2), y SEQ ID NO:112 (LCDR3).
24. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones
- 10 18 a 23, en donde las tres CDR de cadena pesada y las tres CDR de cadena ligera comprenden los siguientes conjuntos de CDR:
- SEQ ID NO: 44 (HCDR1), SEQ ID NO:46 (HCDR2), SEQ ID NO:48 (HCDR3), SEQ ID NO:52 (LCDR1), SEQ ID NO:54 (LCDR2), y SEQ ID NO:56 (LCDR3).
25. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones
- 15 18 a 23, en donde las tres CDR de cadena pesada y las tres CDR de cadena ligera comprenden los siguientes conjuntos de CDR:
- SEQ ID NO: 102 (HCDR1), SEQ ID NO:104 (HCDR2), SEQ ID NO:106 (HCDR3), SEQ ID NO:110 (LCDR1), SEQ ID NO:14 (LCDR2), y SEQ ID NO:112 (LCDR3).
26. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a TMPRSS6, en donde
- 20 el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una HCVR y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de una LCVR; en donde la HCVR comprende:
- (i) una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 2, 22, 32, 42, 62, 82 o 100;
- (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con una secuencia de
- 25 aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 2, 22, 32, 42, 62, 82 o 100;
- (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 2, 22, 32, 42, 62, 82 o 100; o
- (iv) una secuencia de aminoácidos que tiene no más de 12 sustituciones de aminoácidos con respecto a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 2, 22, 32, 42, 62, 82 o 100.
- 30 27. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 26, en donde la LCVR comprende:
- (a) una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 10, 50, 70, 90 o 108;
- (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 10, 50, 70, 90 o 108;
- 35 (c) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con una secuencia de

aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 10, 50, 70, 90 o 108; o

(d) una secuencia de aminoácidos que tiene no más de 10 sustituciones de aminoácidos con respecto a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 10, 50, 70, 90 o 108.

28. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 26 o 27, que comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 2, 22, 32, 42, 62, 82 o 100.

29. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 26-28, que comprende una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 10, 50, 70, 90 o 108.

30. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, que comprende un par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR seleccionadas de SEQ ID NO: 2/10, 22/10, 32/10, 42/50, 62/70, 82/90 o 100/108.

31. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 30, que comprende el par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 42/50.

32. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 30, que comprende el par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 100/108

33. Un anticuerpo que se une a TMPRSS6, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 18, 30, 40, 58, 78, 96 y 114.

34. El anticuerpo de la reivindicación 33, en donde la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 20, 60, 80, 98 y 116.

35. El anticuerpo de la reivindicación 33 o 34 que comprende un par de secuencias de aminoácidos HC/LC seleccionada de SEQ ID NO: 18/20, 30/20, 40/20, 58/60, 78/80, 96/98 o 114/116.

36. El anticuerpo de la reivindicación 35, que comprende el par de secuencias de aminoácidos HC/LC de 58/60.

37. El anticuerpo de la reivindicación 35, que comprende el par de secuencias de aminoácidos HC/LC de 114/116.

38. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en donde el anticuerpo tiene una o más propiedades seleccionadas entre:

(a) es un anticuerpo monoclonal completamente humano;

(b) se une a TMPRSS6 humana a 25 °C y 37 °C con una constante de disociación (K_D) inferior a aproximadamente 21,2 nM, medida en un ensayo de resonancia de plasmón superficial;

(c) se une a TMPRSS6 de mono a 25 °C y 37 °C con una K_D inferior a aproximadamente 25,7 nM, medida en un ensayo de resonancia de plasmón superficial;

- (d) se une a TMPRSS6 de ratón a 25 °C y 37 °C con una K_D inferior a aproximadamente 703 nM, medida en un ensayo de resonancia de plasmón superficial;
- (e) se une a células que expresan TMPRSS6 humana con EC_{50} inferior a aproximadamente 2,7 nM;
- (f) se une a células que expresan TMPRSS6 de mono con EC_{50} inferior a aproximadamente 3,6 nM;
- 5 (g) se une a células que expresan TMPRSS6 de ratón con EC_{50} inferior a aproximadamente 35 nM;
- (h) inhibe la liberación dependiente de proteasa de hemojuvelina de la superficie celular en presencia de TMPRSS6 humana, por ejemplo, inhibe TMPRSS6 humana, con un porcentaje de inhibición superior a aproximadamente el 90 %;
- (i) inhibe la liberación dependiente de proteasa de hemojuvelina de la superficie celular en presencia
- 10 de TMPRSS6 humana, por ejemplo, inhibe TMPRSS6 humana y exhibe una IC_{50} inferior a aproximadamente 200 pM;
- (j) inhibe la liberación dependiente de proteasa de hemojuvelina de la superficie celular en presencia de TMPRSS6 de ratón, por ejemplo, inhibe TMPRSS6 de ratón, con un porcentaje de inhibición superior a aproximadamente el 42 %;
- 15 (k) inhibe la liberación dependiente de proteasa de hemojuvelina de la superficie celular en presencia de TMPRSS6 de ratón, por ejemplo, inhibe TMPRSS6 de ratón y exhibe una IC_{50} inferior a aproximadamente 274 pM;
- (l) inhibe TMPRSS6 humana a 25 °C y a 37 °C con un porcentaje de inhibición superior a aproximadamente 65 %;
- 20 (m) inhibe TMPRSS6 humana a 25 °C y 37 °C y exhibe una IC_{50} inferior a aproximadamente 10 nM;
- (n) inhibe TMPRSS6 de mono a 25 °C y a 37 °C con un porcentaje de inhibición superior a aproximadamente 66 %;
- (o) inhibe TMPRSS6 de mono a 25 °C y 37 °C y exhibe una IC_{50} inferior a aproximadamente 50 nM;
- (p) inhibe TMPRSS6 de mono a 25 °C y a 37 °C con un porcentaje de inhibición superior a
- 25 aproximadamente 58 %;
- (q) inhibe TMPRSS6 de mono a 25 °C y 37 °C y exhibe una IC_{50} inferior a aproximadamente 35 nM;
- (r) cuando se administra a un sujeto que lo necesita, disminuye los niveles de hierro sérico del sujeto;
- (s) cuando se administra a un sujeto que lo necesita, aumenta los niveles de hepcidina sérica del sujeto;
- 30 (t) cuando se administra a un sujeto que lo necesita, aumenta los niveles de glóbulos rojos maduros del sujeto;
- (u) cuando se administra a un sujeto que lo necesita, aumenta los niveles de glóbulos rojos maduros en el bazo y/o la médula ósea del sujeto;
- (v) cuando se administra a un sujeto que lo necesita, aumenta los niveles de hemoglobina del sujeto;
- 35 o

(w) cuando se administra a un sujeto que lo necesita, disminuye los niveles de saturación de transferrina del sujeto.

39. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal completamente humano.

5 40. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que compite por la unión a TMPRSS6 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-38.

41. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une al mismo epítipo que un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38.

10 42. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo aislado o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a TMPRSS6 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

43. Una molécula de polinucleótido aislada que comprende una secuencia de polinucleótido que codifica una HCVR de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo según cualquiera
15 de las reivindicaciones 1 a 41.

44. Una molécula de polinucleótido aislada que comprende una secuencia de polinucleótido que codifica una LCVR de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

20 45. Un vector que comprende la secuencia de polinucleótidos de la reivindicación 43 y/o la secuencia de polinucleótidos de la reivindicación 44.

46. Un conjunto de vectores que comprende un primer vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 43 y un segundo vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 44.

47. Una célula hospedadora que comprende el vector de la reivindicación 45 o el conjunto de vectores de la reivindicación 46.

25 48. Un método para producir un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a TMPRSS6, que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 47 en condiciones que permitan la producción del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, y recuperar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo así producido.

30 49. El método de la reivindicación 48, que comprende además formular el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo como una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

50. Un método para tratar, prevenir o mejorar al menos un síntoma o indicación de una enfermedad o trastorno asociado con la sobrecarga de hierro, comprendiendo el método administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o
35 fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-41 a un sujeto que

lo necesita.

51. El método de la reivindicación 50, en donde la enfermedad o trastorno es una anemia diseritropoyética congénita, anemia de Diamond-Blackfan, alfa talasemia, beta talasemia, una anemia hemolítica dependiente de transfusiones, síndrome mielodisplásico, anemia de células falciformes, policitemia vera, hemocromatosis hereditaria o enfermedad hepática crónica.

52. El método de la reivindicación 51, en donde la enfermedad o trastorno es beta talasemia.

53. El método de la reivindicación 52, en donde la enfermedad o trastorno es beta talasemia mayor o beta talasemia intermedia.

54. El método de la reivindicación 51, en donde la enfermedad o trastorno es el síndrome mielodisplásico.

55. El método de la reivindicación 54, en donde la enfermedad o trastorno es el síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo.

56. El método de la reivindicación 51, en donde la enfermedad o trastorno es una anemia hemolítica dependiente de transfusiones.

57. El método de la reivindicación 56, en donde la enfermedad o trastorno es una anemia hemolítica dependiente de transfusión debido a deficiencia de piruvato quinasa, o una anemia hemolítica dependiente de transfusión sideroblástica.

58. El método de la reivindicación 51, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad hepática crónica.

59. El método de la reivindicación 58, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad hepática crónica relacionada con el alcohol, hepatitis C o hepatitis autoinmune.

60. El método de cualquiera de las reivindicaciones 50-59, en donde la composición farmacéutica se administra de forma profiláctica o terapéutica al sujeto que la necesita.

61. El método de cualquiera de las reivindicaciones 50-60, en donde la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal o intramuscular.