

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal aislado que se une específicamente a la transtiretina (TTR) humana que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende tres CDRs de cadena pesada de Kabat, CDR-H1 de SEQ ID No: 93, CDR-H2 de SEQ ID NO:7 y CDR-H3 de SEQ ID NO: 9, y una región variable de cadena ligera madura que comprende tres CDRs de cadena ligera de Kabat, CDR-L1 de SEQ ID No: 11, CDR-L2 de SEQ ID NO:13 y CDR-L3 de SEQ ID NO: 15.
2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la región variable de cadena ligera madura comprende una secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 87 y la región variable de cadena pesada madura comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81.
3. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
4. El anticuerpo de la reivindicación 1 o 3 que tiene un isotipo IgG1 humano, un isotipo IgG2 humano o un isotipo IgG4 humano.
5. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 3 en donde una o más de las siguientes posiciones está ocupada por el aminoácido como se especifica: H37 está ocupada por V o A, H45 está ocupada por L o Q, H47 está ocupada por L o W, H48 está ocupada por V o I, H49 está ocupada por A o G y H94 está ocupada por S o R.
6. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 3 en donde una o más de las siguientes posiciones está ocupada por el aminoácido como se especifica: L2 está ocupada por I o V y L45 está ocupada por Q o R.
7. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 3 en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 85- 86 y la región variable de cadena ligera madura tiene una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 91-92.
8. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que es un anticuerpo intacto.
9. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que es un fragmento de unión antigénico.
10. El anticuerpo humanizado de cualquiera de las reivindicaciones 3-8, en donde la región variable de cadena ligera madura está fusionada a una región constante de cadena ligera y la región variable de cadena pesada madura está fusionada a una región constante de cadena pesada.
11. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 10, en donde la región constante de cadena pesada es del isotipo IgG1.
12. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 10, en donde la región variable de cadena

pesada madura está fusionada a una región constante de cadena pesada que tiene la secuencia de la SEQ ID NO:22 con o sin la lisina del extremo C y/o la región variable de cadena ligera madura está fusionada a una región constante de cadena ligera que tiene la secuencia de la SEQ ID NO:24.

13. Un anticuerpo biespecífico que comprende dos dominios de unión al antígeno, un primer dominio de unión al antígeno que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende tres CDRs de cadena pesada de Kabat, CDR-H1 de SEQ ID NO: 93, CDR-H2 de SEQ ID NO:7 y CDR-H3 de SEQ ID NO:9, y una región variable de cadena ligera madura que comprende tres CDRs de cadena ligera de Kabat, CDR-L1 de SEQ ID NO:11, CDR-L2 de SEQ ID NO:13 y CDR-L3 de SEQ ID NO:15 y un segundo dominio de unión al antígeno que se une específicamente a otra región de la TTR, en donde el segundo dominio de unión al antígeno es seleccionado del grupo que consiste en un dominio de unión al antígeno que comprende tres CDRs de cadena pesada de SEQ ID NO: 75-77 y tres CDRs de cadena ligera de SEQ ID NO: 78-80, 14G8 (Depósito ATCC No. PTA-124080) o una versión quimérica o humanizada de los mismos, 5^a1 (Depósito ATCC No. PTA-124080), o una versión quimérica o humanizada de los mismos, un dominio de unión al antígeno que comprende tres CDRs de cadena pesada de SEQ ID NO: 52-54 y tres CDRs de cadena ligera de SEQ ID NO 55-57, un dominio de unión al antígeno que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:58 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:59, un dominio de unión al antígeno que comprende tres CDRs de cadena pesada de SEQ ID NO 60-62 y tres CDRs de cadena ligera de SEQ ID NO 63-65, y un dominio de unión al antígeno que comprende tres CDRs de cadena pesada de SEQ ID NO: 66-68 y tres CDR de cadena ligera de SEQ ID NO: 69-71.

14. Un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y/o la cadena ligera de un anticuerpo según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

15. Un método para humanizar un anticuerpo, el método comprende:

- (a) seleccionar una o más secuencias de anticuerpo aceptor humano;
- (b) identificar residuos de aminoácido del anticuerpo de ratón que se van a mantener;
- (c) sintetizar un ácido nucleico que codifica una cadena pesada humanizada que comprende tres CDR de la cadena pesada de anticuerpo de ratón y un ácido nucleico que codifica una cadena ligera humanizada que comprende tres CDR de la cadena ligera de anticuerpo de ratón; y
- (d) expresar los ácidos nucleicos en una célula hospedadora para producir un anticuerpo humanizado;

en donde el anticuerpo de ratón comprende una región variable de cadena pesada madura que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:81 y una región variable de cadena ligera madura que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:87.