

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal aislado que ~~compite por la unión se une específicamente~~ a la transtiretina (TTR) humana ~~o que se une al mismo epítipo en la TTR humana que un anticuerpo monoclonal caracterizado por una 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 tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 81 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~~ tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 87.
2. El anticuerpo de la reivindicación 1, ~~que comprende tres CDR de en donde la región variable de~~ cadena ligera ~~madura comprende una secuencia de aminoácido~~ de SEQ ID NO: 87 y ~~tres CDR la región variable~~ de cadena pesada ~~madura comprende una secuencia de aminoácidos~~ de SEQ ID NO: 81.
3. ~~El anticuerpo monoclonal aislado de la reivindicación 1 que se une a un epítipo dentro de las posiciones 101-109 de la región madura de la SEQ ID NO:26.~~
- 4.3. ~~El anticuerpo de la reivindicación 1 cualquiera de las reivindicaciones que preceden,~~ en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
- 5.4. ~~El anticuerpo de la reivindicación 1 o 3 cualquiera de las reivindicaciones que preceden~~ que tiene un isotipo IgG1 humano, un isotipo IgG2 humano o un isotipo IgG4 humano.
6. ~~El anticuerpo humanizado de la reivindicación 4 en donde la región variable de cadena pesada madura humanizada comprende las tres CDR de cadena pesada de Kabat de 18C5 (SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:7 y SEQ ID NO:9) y la región variable de cadena ligera madura humanizada comprende las tres CDR de cadena ligera de Kabat de 18C5 (SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13 y SEQ ID NO:15).~~
- 7.5. ~~El anticuerpo humanizado de la reivindicación 34 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 VL o I, H49 está ocupada por A o G y H94 está ocupada por S o R.~~
8. ~~El anticuerpo humanizado de la reivindicación 7, siempre que las posiciones H37, H45, H47, H48, H49 y H94 en la región VH estén ocupadas por A, Q, W, I, G y R, respectivamente.~~
69. ~~El anticuerpo humanizado de la reivindicación 34 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.~~
10. ~~El anticuerpo humanizado de la reivindicación 9, siempre que las posiciones L2 y L45 en la región VL~~

~~estén ocupadas por V y R, respectivamente.~~

~~11.7.~~ El anticuerpo humanizado de la reivindicación ~~34~~ 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.

~~12.8.~~ El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-~~744~~ que es un anticuerpo intacto.

~~13.9.~~ El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-~~744~~ que es un fragmento de unión antigénica.

~~14.10.~~ El anticuerpo humanizado de cualquiera de las reivindicaciones ~~34-842~~, 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.

~~15. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 14, en donde la región constante de cadena pesada es una forma mutante de una región constante de cadena pesada humana natural que presenta unión reducida a un receptor Fcγ con respecto a la región constante de cadena pesada humana natural.~~

~~16.11.~~ El anticuerpo humanizado de la reivindicación ~~1014 o 15~~, en donde la región constante de cadena pesada es del isotipo IgG1.

~~17.12.~~ El anticuerpo humanizado de la reivindicación ~~1014~~, 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.

~~18. Una composición farmacéutica que comprende un primer anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones que preceden, un segundo anticuerpo que se une a un epítipo de la TTR distinto del que se une a 18C5 y un portador farmacéuticamente aceptable.~~

~~19.13.~~ Un anticuerpo biespecífico que comprende dos ~~regiones 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 que se une específicamente dentro de 101-109 de la TTR 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.

~~20. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y 19 y un portador farmacéuticamente aceptable.~~

21.14. 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-~~1317~~ y/o ~~19~~.

~~22.15.~~ Un método para humanizar un anticuerpo, el método comprende:

- (a) ~~seleccionar un~~ ae o más secuencias de anticuerpo aceptor humano;
- (b) identificar ~~los~~ 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.

~~23. Un método de identificar un anticuerpo que se une a un epítipo dentro de los residuos 101-109 de la TTR, que comprende:~~

- ~~(a) inmunizar un animal con TTR o un fragmento del mismo; y~~
- ~~(b) analizar los anticuerpos inducidos para identificar una unión a anticuerpo dentro de los residuos 101-109 de la TTR.~~

~~24. Un inmunógeno que comprende un péptido de TTR de hasta 20 aminoácidos contiguos de los residuos 87-127 de la TTR ligados a un portador heterólogo que ayuda a producir anticuerpos contra el péptido de TTR.~~