

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento de unión a antígeno de este que se une específicamente a un epítipo situado dentro del dominio de la serina proteasa de la MASP-2 humana, CARACTERIZADO PORQUE dicho epítipo está situado dentro de los aminoácidos ₄₉₆DIRMGTLKRLSPHYTQAW₅₁₃ (SEQ ID NO:6), donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de este inhibe la activación del complemento de la vía de la lectina.
2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno compite con la unión de C4 a MASP-2.
3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este forma un enlace de hidrógeno con al menos uno de los Lys 503 y/o His 508 de MASP-2 humana.
4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este forma un enlace de hidrógeno con la His 508 de la MASP-2 humana.
5. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este forma un contacto de van-der-Waals con uno o más de los siguientes aminoácidos MASP-2 humanos: Asp 496, Lys 503, Ser 506, Pro 507, His 508 y Trp 513.

6. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende:

(a) una región variable de cadena pesada que comprende una HC-CDR1 que tiene la secuencia NXXMH, donde X en la posición 2 es H o Y y donde X en la posición 3 es H o W; una HC-CDR2 presentada en la SEQ ID NO: 63 (DIDXSDSEXXYXXKFKD) donde X en la posición 4 es P o A; y donde X en la posición 9 es T o I, y donde X en la posición 10 es H o Y, y donde X en la posición 12 es I o N; y donde X en la posición 13 es E o Q; y una HC-CDR3 presentada en la SEQ ID NO: 18 (GDITTTLRIFYDV); y (b) una región variable de cadena ligera que comprende una LC-CDR1 presentada en la SEQ ID NO:64 (SASSSVXYMY) donde X en la posición 7 es R o S; una LC-CDR2 presentada en la SEQ ID NO:34 (DTSNLAS) y una LC-CDR3 presentada en la SEQ ID NO:36 (QQWSSYPLT); o

(b) una región variable de cadena pesada que comprende una HC-CDR1 presentada en la SEQ ID NO:25 (SYWMH), una HC-CDR2 presentada en la SEQ ID NO:27 (NINPSNGGTNCNEKFKN) y una HC-CDR3 presentada en la SEQ ID NO: 29 (WAYDAMDY) y una LC-CDR1 presentada en la SEQ ID NO:41 (RASESVDSYGNSFMH), una LC-CDR2 presentada en la SEQ ID NO:43 (FASNLES) y una LC-CDR3 presentada en la SEQ ID NO:45 (QQSNEDPLT).

7. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE la HC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:14 (NYWMH).

8. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE HC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:56 (NYHMH).

9. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE HC-CDR1 comprende la SEQ ID NO: 57 (NHHMH).
10. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE HC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:16 (DIDPSDSETHYIEKFKD).
11. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE HC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:22 (DIDPSDSEIYYNQKFKD).
12. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE HC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:53 (DIDASDSETHYIEKFKD).
13. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE LC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:32 (SASSSVRYMY).
14. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE LC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:39 (SASSSVSYMY).
15. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE HC-CDR1 comprende las SEQ ID NO:14 (NYWMH), SEQ ID NO:56 (NYHMH) o SEQ ID NO:57 (NHHMH); HC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:16 (DIDPSDSETHYIEKFKD) o SEQ ID NO:53 (DIDASDSETHYIEKFKD); HC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:18 (GDITTTLRIFYDV); y LC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:32 (SASSSVRYMY),

LC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:34 (DTSNLAS) y LC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:36 (QQWSSYPLT).

16. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE HC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:14 (NYWMH); HC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:16 (DIDPSDSETHYIEKFKD) o SEQ ID NO:53 (DIDASDSETHYIEKFKD); HC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:18 (GDITTTLRYFDV); y LC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:32 (SASSSVRYMY), LC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:34 (DTSNLAS) y LC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:36 (QQWSSYPLT).

17. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE HC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:56 (NYHMH); HC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:16 (DIDPSDSETHYIEKFKD) o SEQ ID NO:53 (DIDASDSETHYIEKFKD); HC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:18 (GDITTTLRYFDV); y LC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:32 (SASSSVRYMY), LC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:34 (DTSNLAS) y LC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:36 (QQWSSYPLT).

18. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE HC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:57 (NHMH); HC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:16 (DIDPSDSETHYIEKFKD) o SEQ ID NO:53 (DIDASDSETHYIEKFKD); HC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:18 (GDITTTLRYFDV); y LC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:32 (SASSSVRYMY), LC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:34 (DTSNLAS) y LC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:36 (QQWSSYPLT).

19. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE HC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:14 (NYWM), HC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:16

(DIDPSDSETHYIEKFKD) y HC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:18 (GDITTTTLRYFDV); y LC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:32 (SASSSVRYMY), LC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:34 (DTSNLAS) y LC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:36 (QQWSSYPLT).

20. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE HC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:14 (NYWM), HC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:53 (DIDASDSETHYIEKFKD) y HC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:18 (GDITTTTLRYFDV); y LC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:32 (SASSSVRYMY), LC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:34 (DTSNLAS) y LC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:36 (QQWSSYPLT).

21. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE HC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:56 (NYHMH), HC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:53 (DIDASDSETHYIEKFKD) y HC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:18 (GDITTTTLRYFDV); y LC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:32 (SASSSVRYMY), LC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:34 (DTSNLAS) y LC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:36 (QQWSSYPLT).

22. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE HC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:57 (NHMH), HC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:53 (DIDASDSETHYIEKFKD) y HC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:18 (GDITTTTLRYFDV); y LC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:32 (SASSSVRYMY), LC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:34 (DTSNLAS) y LC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:36 (QQWSSYPLT).

23. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE HC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:14 (NYWM), HC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:22 (DIDPSDSEIYYNQKFKD) y HC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:18 (GDITTTTLRYFDV); y LC-CDR1 comprende la SEQ ID NO:39 (SASSSVSYMY), LC-CDR2 comprende la SEQ ID NO:34 (DTSNLAS) y LC-CDR3 comprende la SEQ ID NO:36 (QQWSSYPLT).

24. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno aislado de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende una cadena pesada que comprende ser al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% o 100% idéntico a las SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49 o SEQ ID NO:50, y una cadena ligera que comprende ser al menos 80%, 85%, 90%, 95% , 98%, 99% o 100% idéntico a la SEQ ID NO:10 o SEQ ID NO:47.

25. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno aislado de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende una cadena pesada que comprende ser al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% o 100% idéntico a las SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49 o SEQ ID NO:50, y una cadena ligera que comprende ser al menos 80%, 85%, 90%, 95% , 98%, 99% o 100% idéntico a la SEQ ID NO:47.

26. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno aislado de la reivindicación 6(a), CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende una cadena pesada que comprende ser al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% o 100% idéntico a la SEQ ID NO:8, y una cadena ligera que comprende ser al menos 80%, 85%, 90%, 95% , 98%, 99% o 100% idéntico a la SEQ ID NO:11.

27. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno aislado de la reivindicación 6(b), CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende una cadena pesada que comprende ser al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% o 100% idéntico a la SEQ ID NO:9, y una cadena ligera que comprende ser al menos 80%, 85%, 90%, 95% , 98%, 99% o 100% idéntico a la SEQ ID NO:12.

28. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo murino y un fragmento de unión a antígeno de cualquiera de los anteriores.

29. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monocatenario, un ScFv, un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂, un anticuerpo univalente que carece de una región bisagra y un anticuerpo completo.

30. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADO PORQUE también comprende una región constante de inmunoglobulina.

31. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este está humanizado.

32. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este es una inmunoglobulina IgG seleccionada del grupo que consiste en IgG1, IgG2 e IgG4.

33. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende una o más mutaciones en la región Fc.

34. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 33, CARACTERIZADO PORQUE la región Fc comprende una sustitución del aminoácido S228P.

35. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este se une al dominio de serina proteasa de MASP-2 humana con una afinidad de menos de 20 nM.

36. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este se une al dominio de serina proteasa de MASP-2 humana con una afinidad de menos de 10 nM.

37. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este inhibe la vía de la lectina en la sangre de mamíferos.

38. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 37, CARACTERIZADO PORQUE la inhibición de la vía de la lectina comprende una disminución en la deposición de C3b en condiciones de ensayo específicas de la vía de la lectina.

39. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 37, CARACTERIZADO PORQUE la inhibición de la vía de la lectina comprende una disminución en la deposición de C4 en condiciones de ensayo específicas de la vía de la lectina.

40. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 37, CARACTERIZADO PORQUE la inhibición de la vía de la lectina comprende una disminución en la deposición de MAC en condiciones de ensayo específicas de la vía de la lectina.

41. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este no inhibe la vía clásica en sangre de mamífero.

42. Una composición CARACTERIZADA PORQUE comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

43. La composición de la reivindicación 42, CARACTERIZADA PORQUE dicha composición está formulada para administración subcutánea.

44. Un polinucleótido aislado que codifica las regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34.

45. Una combinación de un polinucleótido aislado que codifica la región variable de cadena pesada de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 y un polinucleótido aislado que codifica la región variable de cadena ligera de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34.

46. Un vector de clonación o un vector de expresión CARACTERIZADO PORQUE comprende el polinucleótido de la reivindicación 44 o la combinación de polinucleótidos de la reivindicación 45.

47. Una combinación de un vector de clonación o vector de expresión CARACTERIZADA PORQUE comprende un polinucleótido aislado que codifica la región variable de la cadena pesada de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 y un vector de clonación o vector de expresión que comprende un polinucleótido aislado que codifica la región variable de cadena ligera de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34.

48. Una célula hospedadora CARACTERIZADA PORQUE comprende uno o más vectores de clonación o vectores de expresión de la reivindicación 46 o la reivindicación 47.

49. Un proceso para producir el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 CARACTERIZADO PORQUE comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 48 y aislar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de esta.

50. Un método para inhibir la activación del complemento de la vía de la lectina en un mamífero, el método CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un sujeto mamífero que lo necesite una cantidad de una composición según la

reivindicación 42 que comprende un anticuerpo inhibidor de MASP-2 de alta afinidad o un fragmento de este que se une al antígeno lo suficiente para inhibir la activación del complemento de la vía de la lectina en el mamífero.

51. El método de la reivindicación 50, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto que lo necesita sufre o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno de la vía de la lectina seleccionados del grupo que consiste en: microangiopatía trombótica (TMA), afección renal, reacción inflamatoria por un trasplante de tejido u órgano, lesión por reperfusión por isquemia, complicación asociada con la diabetes, enfermedad o trastorno cardiovascular, trastorno gastrointestinal inflamatorio, trastorno pulmonar, enfermedad o trastorno oftálmico, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad venooclusiva y hemorragia alveolar difusa.