

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína del receptor 1 del péptido natriurético (NPR1), en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a NPR1 y bloquea NPR1.

2. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con la reivindicación 1, en el que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal completamente humano.

3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en el que el anticuerpo tiene una o más propiedades seleccionadas del grupo que consiste en: (a) es un anticuerpo monoclonal completamente humano; (b) se une a NPR1 humano a 25 °C y a 37 °C con una constante de disociación (K_D) de menos de 1.7 nM, medida en un ensayo de resonancia de plasmón superficial; (c) se une a NPR1 de mono a 25 °C y 37 °C con una K_D de menos de 1.99 nM, medida en un ensayo de resonancia de plasmón superficial; (d) se une a NPR1 humano en presencia de ANP a 25 °C y a 37 °C con una K_D de menos de 1.52 nM, medida en un ensayo de resonancia de plasmón superficial; (e) inhibe la activación de NPR1 inducida por ligando, medida mediante ensayo de acumulación de cGMP; (f) se une a NPR1 humano en presencia o ausencia de ANP o BNP con una EC_{50} de menos de 2.9 nM, medida mediante inmunoensayo basado en electroquimioluminiscencia; (g) se une a NPR1 de mono

en presencia o ausencia de ANP o BNP con una EC_{50} de menos de 4.2 nM, medida mediante inmunoensayo basado en electroquimioluminiscencia; (h) aumenta la presión arterial sistémica cuando se administra a ratones normotensos e hipotensos, en donde el aumento de la presión arterial sistémica dura hasta aproximadamente 28 días tras la administración de una dosis única; (i) aumenta la presión arterial sistémica cuando se administra a ratones hipotensos inducidos por sobreexpresión de ANP, en donde el aumento de la presión arterial sistémica dura hasta aproximadamente 28 días tras la administración de una dosis única; y (j) aumenta la presión arterial sistémica en ratones hipotensos inducidos por LPS.

4. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a 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 la HCVR comprende:

(i) una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, 22, 38 y 55;

(ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90% de identidad con la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, 22, 38 y 55;

(iii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95% de identidad con la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, 22, 38 y 55; o

(iv) una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, 22, 38 y 55, teniendo dicha secuencia de aminoácidos no más de 12 sustituciones de aminoácidos,

y la LCVR comprende:

(a) una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 10, 30, 46 y 63;

(b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90% de identidad con la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 10, 30, 46 y 63;

(c) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95% de identidad con la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 10, 30, 46 y 63; o

(d) una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 10, 30, 46 y 63, teniendo dicha secuencia de aminoácidos no más de 10 sustituciones de aminoácidos.

5. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende una región de variabilidad de cadena pesada

(HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, 22, 38 y 55.

6. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que comprende una región de variabilidad de cadena ligera (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 10, 30, 46 y 63.

7. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende tres regiones determinantes de complementariedad (CDR) contenidas dentro de una región variable de cadena pesada (HCVR) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, 22, 38 y 55; y tres CDR contenidas dentro de una región variable de cadena ligera (LCVR) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 10, 30, 46 y 63.

8. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que comprende un par de secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada (HCVR) /región variable de cadena ligera (LCVR) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 38/46 y 55/63.

9. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que comprende:

(a) un dominio de la región determinante de la cadena pesada (HCDR) 1 que tiene una secuencia de aminoácidos

seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, 24, 40 y 57;

(b) un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6, 26, 42 y 59;

(c) un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 8, 28, 44, y 61;

(d) un dominio de la región determinante de la cadena ligera (LCDR) 1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12, 48 y 65;

(e) un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en AAS y GAS;
y

(f) un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16, 32 y 69.

10. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 que comprende regiones determinantes de complementariedad (CDR) seleccionadas del grupo que consiste en: (a) SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 12, AAS y SEQ ID NO: 16; (b) SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 12, AAS y SEQ ID NO: 32; (c) SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 48, AAS y SEQ ID NO: 16; y (d) SEQ

ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 65, GAS y SEQ ID NO: 69.

11. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende un par de secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada (HCVR)/región variable de cadena ligera (LCVR) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 38/46 y 55/63.

12. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 18, 34, 51 y 71.

13. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que la cadena ligera se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 20, 36, 53 y 73.

14. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 18, 34, 51 y 71; y la cadena ligera se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 20, 36, 53 y 73.

15. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-

14, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a residuos en el lóbulo inferior del dominio extracelular de NPR1.

16. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo interactúa con al menos uno de los residuos de NPR1 seleccionados del grupo que consiste en Arg143, Leu144, Glu384, Leu401, Val402, Ala103, Ser405, Gly406, Arg407, Lys408, Trp411, Leu413, Gly414, Tyr415 y Pro416.

17. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18; y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20.

18. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34; y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36.

19. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 51; y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53.

20. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71; y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73.

21. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que compite por la unión a la proteína del receptor 1 del péptido natriurético (NPR1) con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

22. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al mismo epítipo que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

23. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

24. Una molécula de polinucleótido aislada que comprende una secuencia de polinucleótido que codifica una región variable de cadena pesada (HCVR) de un anticuerpo como se establece en cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

25. Una molécula de polinucleótido aislada que comprende una secuencia de polinucleótido que codifica una región variable de cadena ligera (LCVR) de un anticuerpo como se establece en cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

26. Un vector que comprende la molécula de polinucleótido de conformidad con la reivindicación 24.

27. Un vector que comprende la molécula de polinucleótido de conformidad con la reivindicación 25.

28. Una célula huésped que expresa el vector de conformidad con la reivindicación 26 y/o 27.

29. Un método para producir un anticuerpo anti-NPR1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende cultivar la célula huésped de conformidad con la reivindicación 28 en condiciones que permitan la producción del anticuerpo o fragmento, y recuperar el anticuerpo o fragmento así producido.

30. El método de conformidad con la reivindicación 29, que comprende además formular el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo como una composición farmacéutica que comprende un vehículo aceptable.

31. Un método para tratar, prevenir o mejorar al menos un síntoma o indicación de una enfermedad o trastorno asociado a NPR1, comprendiendo el método administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo

de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 a un sujeto que lo necesite.

32. El método de conformidad con la reivindicación 31, en el que la enfermedad o trastorno asociado a NPR1 se selecciona del grupo que consiste en hipotensión, shock circulatorio, shock séptico, hipotensión ortostática neurogénica, síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, obesidad, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, edema macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, trastornos pulmonares, fibrosis pulmonar, inflamación, asma, trastornos del crecimiento esquelético, fracturas óseas, diabetes, hipoglucemia y cáncer.

33. El método de conformidad con la reivindicación 31 o 32, en el que la composición farmacéutica se administra profiláctica o terapéuticamente al sujeto que la necesita.

34. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-33, en el que la composición farmacéutica se administra en combinación con un segundo agente terapéutico o terapia.

35. El método de conformidad con la reivindicación 34, en el que el segundo agente terapéutico o terapia se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la angiogénesis, un vasoconstrictor/vasopresor, un inmunosupresor, ácido ascórbico, un inhibidor de la calcineurina, un corticosteroide, un inhibidor de VEGF, un descongestionante, un antidepresivo, un anticonceptivo hormonal, un estimulante (incluido un

estimulante cardíaco), cafeína, oxigenación por membrana extracorpórea, un dispositivo de asistencia ventricular, un balón de contrapulsación intraaórtico, una modificación del estilo de vida, un suplemento dietético, un fármaco antimicrobiano, insulina y un fármaco antiinflamatorio.

36. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-35, en el que la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal o intramuscular.