

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a ligando 1A de factor de necrosis tumoral (TL1A), caracterizado porque comprende una región de estructura variable de cadena pesada que comprende una estructura IGHV1-46*02 humana (SEQ ID NO: 316) o una estructura IGHV1-46*02 humana modificada, y una región de estructura variable de cadena ligera que comprende una estructura IGKV3-20 humana (SEQ ID NO: 317) o una estructura IGKV3-20 humana modificada; en donde la región de estructura variable de cadena pesada y la región de estructura variable de cadena ligera comprenden colectivamente de 1 a 8 modificación(es) de aminoácidos de la estructura IGHV1-46*02 humana y la estructura IGKV3-20 humana, en donde la(s) modificación(es) de aminoácidos comprenden: (a) una modificación en la posición de aminoácido 45 en la región variable de cadena pesada; (b) una modificación en la posición de aminoácido 47 en la región variable de cadena pesada; (c) una modificación en la posición de aminoácido 55 en la región variable de cadena pesada; (d) una modificación en la posición de aminoácido 78 en la región variable de cadena pesada; (e) una modificación en la posición de aminoácido 80 en la región variable de cadena pesada; (f) una modificación en la posición de aminoácido 82 en la región variable de cadena pesada; (g) una modificación en la posición de aminoácido 89 en la región variable de cadena pesada; o (h) una modificación en la posición de aminoácido 91 en la región variable de cadena pesada; conforme la numeración de Aho; o (i) una combinación de dos o más modificaciones seleccionadas de (a) a (h).

2. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la(s) modificación(es) de aminoácidos comprenden: (a) R45K en la región variable de cadena pesada, (b) A47R en la región variable de cadena pesada, (c) M55I en la región variable de cadena pesada, (d) V78A en la región variable de cadena pesada, (e) M80I en la región variable de cadena pesada, (f) R82T en la región variable de cadena pesada, (g) V89A en la región variable de cadena pesada, o (h) M 91L en la región variable de cadena pesada, , de acuerdo con la numeración de Aho; o (i) una combinación de dos o más modificaciones seleccionadas de (a) a (h).

3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de conformidad con la

reivindicación 2, caracterizado porque la(s) modificación(es) de aminoácidos comprenden: A47R.

4. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque la(s) modificación(es) de aminoácidos comprenden: A47R, M55I, V78A, M80I, R82T, V89A, y M91L; A47R, M80I, y R82T; A47R, M80I, R82T, V89A, y M91L; o A47R, M55I, V78A, M80I, V89A, y M91L.

5. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 3, caracterizado porque la(s) modificación(es) de aminoácidos comprenden: R45K y A47R.

6. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 5, caracterizado porque la(s) modificación(es) de aminoácidos comprenden: R45K, A47R, V89A y M91L.

7. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 5, caracterizado porque la(s) modificación(es) de aminoácidos comprenden: el R45K y A47R, y M80I.

8. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 7, caracterizado porque la(s) modificación(es) de aminoácidos comprenden: R45K, A47R, M80I y M91L; R45K, A47R, V78A, M80I, V89A y M91L; R45K, A47R, M55I, V78A, M80I, R82T, V89A y M91L; R45K, A47R, M80I, V89A y M91L; R45K, A47R, M55I, M80I, R82T, V89A y M91L; R45K, A47R, M80I y V89A; R45K, A47R, M80I, R82T, V89A, M91L; o R45K, A47R, M55I, M80I, V89A y M91L.

9. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 2, caracterizado porque la(s) modificación(es) de aminoácidos comprenden: R45K.

10. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 9, caracterizado porque la(s) modificación(es) de aminoácidos comprenden: R45K y V78A.

11. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 2, caracterizado porque la(s) modificación(es) de aminoácidos comprenden: V78A.

12. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 11, caracterizado porque la(s) modificación(es) de aminoácidos comprenden: V78A y V89A; V78A y M80I; o V78A, M80I y R82T.

13. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 2, caracterizado porque la(s) modificación(es) comprenden: V89A.

14. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 2, caracterizado porque la(s) modificación(es) comprenden: M80I.

15. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al ligando 1A de factor de necrosis tumoral (TL1A), que comprende una región de estructura variable de cadena pesada que comprende una estructura IGHV1-46*02 humana (SEQ ID NO: 316) o una estructura IGHV1-46*02 humana modificada, y una región de estructura variable de cadena ligera que comprende una estructura IGKV3-20 humana (SEQ ID NO: 317) o una estructura IGKV3-20 humana modificada; caracterizada porque la región de estructura variable de cadena pesada y la región de estructura variable de cadena ligera comprenden colectivamente de una a ocho modificaciones de aminoácidos en la estructura de IGHV1-46*02 humana y la estructura de IGKV3-20 humana, en donde la modificación o modificaciones de aminoácidos comprenden: (a) una modificación en la posición de aminoácido 54 en la región variable de la cadena ligera; y/o (b) una modificación en la posición de aminoácido 55 en la región variable de la cadena ligera, según la numeración de Aho.

16. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la modificación de aminoácidos comprende L54P en la región variable de cadena ligera, conforme la numeración de Aho.

17. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la modificación de aminoácidos comprende L55W en la región variable de cadena ligera, conforme la numeración de Aho.

18. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 o 15, caracterizado porque comprende al menos alrededor de 80% de fracción monomérica como es determinado por cromatografía de exclusión de tamaño.

19. El anticuerpo de fragmento de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la(s) modificación(es) de aminoácidos comprenden: R45K, A47R, M80I y M91L.

20. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a TL1A, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende (a) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 96 % idéntica a la SEQ ID NO: 104 y (b) una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 96 % idéntica a la SEQ ID NO: 201.

21. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 20, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende: (a) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 97%, 98% o 99% idéntica a SEQ ID NO: 104 y (b) una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 97 %, 98 % o 99 % idéntica a SEQ ID NO: 201.

22. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 20, caracterizado porque la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR) que comprenden las secuencias de aminoácidos de los tres HCDR correspondientes como se establece en SEQ ID NO: 104 y la región ligera región variable de cadena comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR) que comprenden las secuencias de aminoácidos de los tres LCDR correspondientes como se establece en SEQ ID NO: 201, en donde los HCDR y LCDR están determinados por el esquema de numeración Kabat, Chothia, IMGT, Contact, AbM, o Aho.

23. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 20, caracterizado porque la región variable de cadena pesada comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (HCDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 1, una región determinante de complementariedad de cadena pesada región 2 (HCDR2) que comprende la secuencia

de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2, y una región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (HCDR3) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 6, y porque la cadena ligera la región variable comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (LCDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 10, una región determinante de complementariedad de cadena ligera 2 (LCDR2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO : 11, y una región determinante de complementariedad de cadena ligera 3 (LCDR3) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 12.

24. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 20, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende: (a) una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 104 y (b) una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 201.

25. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo humanizado o un fragmento de unión a antígeno humanizado.

26. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, caracterizado porque (i) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana, (ii) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena ligera kappa humana región constante de cadena, o (iii) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana y una región constante de cadena ligera kappa humana.

27. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 26, caracterizado porque la región constante de la cadena pesada comprende la delección de 1 aminoácido.

28. Un anticuerpo que se une a TL1A, caracterizado porque el anticuerpo comprende: (a) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 96 % idéntica a la SEQ ID NO: 505 y (b) una cadena ligera que comprende una

secuencia de aminoácidos al menos 96% idéntico a SEQ ID NO: 514.

29. El anticuerpo de la reivindicación 28, caracterizado porque el anticuerpo comprende: (a) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 97 %, 98 % o 99 % idéntica a SEQ ID NO: 505 y (b) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a SEQ ID NO: 514.

30. El anticuerpo de la reivindicación 28, caracterizado porque la cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR) que comprenden las secuencias de aminoácidos de los tres HCDR correspondientes como se establece en SEQ ID NO: 505 y la cadena ligera comprende tres regiones de complementariedad de cadena ligera. regiones determinantes (LCDR) que comprenden las secuencias de aminoácidos de los tres LCDR correspondientes como se establece en SEQ ID NO: 514, donde los HCDR y LCDR se determinan mediante el esquema de numeración Kabat, Chothia, IMGT, Contact, AbM o Aho.

31. El anticuerpo de la reivindicación 28, caracterizado porque la cadena pesada comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (HCDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 1, una región determinante de complementariedad de cadena pesada 2 (HCDR2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 2, y una región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (HCDR3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 6, y donde la cadena ligera comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (LCDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 10, una región determinante de complementariedad de cadena ligera 2 (LCDR2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 11, y una región determinante de complementariedad de cadena ligera 3 (LCDR3) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 12.

32. El anticuerpo de la reivindicación 28, caracterizado porque el anticuerpo comprende: (a) una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 505 y (b) una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 514.

33. El anticuerpo de la reivindicación 28, caracterizado porque el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

34. El anticuerpo de la reivindicación 28, caracterizado porque (i) la cadena pesada es un isotipo IgG1 humano, (ii) la cadena ligera es una cadena ligera kappa humana, o (iii) la cadena pesada es un isotipo IgG1 humano y la cadena ligera es una cadena ligera kappa humana.

35. El anticuerpo de la reivindicación 28, caracterizado porque la región constante de la cadena pesada comprende la delección de 1 aminoácido.

36. Un polinucleótido aislado que codifica el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24 y 28 a 35.

37. Un vector aislado que comprende el polinucleótido de la reivindicación 36.

38. Una célula huésped que comprende el vector de la reivindicación 37.

39. Un método para fabricar un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a TL1A, caracterizado porque el método comprende:

- a) cultivar la célula huésped de la reivindicación 38 en condiciones adecuadas para la expresión del polinucleótido que codifica el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo; y
- b) aislar el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo.