

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión de antígeno del mismo que compite para unirse a una proteína humana de ligando 1 de muerte programada (PD-L1) con un anticuerpo de referencia que comprende las regiones de determinación de complementariedad (CDR) de una región variable de cadena pesada (HCVR), en donde el HCVR tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de secuencias HCVR enunciadas en la Tabla 1; y los CDR de una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde el LCVR tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de secuencias LCVR enunciadas en la Tabla 1 y en donde el anticuerpo tiene una o más de las siguientes propiedades:

(a) un PD-L1 monomérico con una constante de equilibrio de disociación de unión (K_D) de menos de aproximadamente 310 pM como se mide en un ensayo de resonancia de plasmones de superficie a 37°C;

(b) un PD-L1 humano monomérico con un K_D de menos de aproximadamente 180 pM en un ensayo de resonancia de plasmones de superficie a 25°C;

(c) un PD-L1 humano dimérico con un K_D de menos de aproximadamente 15 pM como se mide en un ensayo de resonancia de plasmones de superficie a 37°C; y

(d) un PD-L1 humano dimérico con un K_D de menos de aproximadamente 8 pM en un ensayo de resonancia de plasmones de superficie a 25°C.

2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión de antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de referencia o fragmento de unión de

antígeno del mismo comprende un par de secuencia de aminoácido como se define en la Tabla 1.

3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión de antígeno de la reivindicación 2, en donde el anticuerpo de referencia comprende un par de secuencia de aminoácido HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 82/90, 98/106, 146/154, 162/170, 290/274, 306/274, 314/274 y 330/274.

4. Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión de antígeno del mismo que se une específicamente a PD-L1 humano, en donde el anticuerpo o fragmento de unión de antígeno del mismo comprende un HCVR que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de secuencias HCVR enunciadas en la Tabla 1.

5. Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión de antígeno del mismo que se une específicamente a PD-L1 humano, en donde el anticuerpo o fragmento de unión de antígeno del mismo comprende un LCVR que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de secuencias LCVR enunciadas en la Tabla 1.

6. Un anticuerpo monoclonal humano o fragmento de unión de antígeno del mismo que se une específicamente a PD-L1 humano, en donde el anticuerpo o fragmento de unión de antígeno del mismo comprende (a) un HCVR que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de las secuencias HCVR enunciadas en la Tabla 1; y (b) un LCVR que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de las secuencias LCVR enunciadas en la Tabla 1.

7. El anticuerpo aislado o fragmento de unión de antígeno del mismo de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo o fragmento de unión de antígeno del mismo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de cualquiera de las secuencias de HCVR enunciadas en la Tabla 1; y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de cualquiera de las secuencias de LCVR enunciadas en la Tabla 1.

8. El anticuerpo aislado o fragmento de unión de antígeno del mismo de la reivindicación 7, que comprende:

(a) un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 188, 204, 220, 236, 252, 268, 284, 292, 300, 308, 316, 324, 332, y 340;

(b) un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 190, 206, 222, 238, 254, 270, 286, 294, 302, 310, 318, 326, 334, y 342;

(c) un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 192, 208, 224, 240, 256, 272, 288, 296, 304, 312, 320, 328, 336, y 344;

(d) un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 196, 212, 228, 244, 260, y 276;

(e) un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 198, 214, 230, 246, 262, y 278; y

(f) un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 200, 216, 232, 248, 264, y 280.

9. El anticuerpo aislado o fragmento de unión de antígeno del mismo de la reivindicación 8, que comprende un par de secuencia de aminoácido HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 82/90, 98/106, 146/154, 162/170, 290/274, 306/274, 314/274 y 330/274.

10. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión de antígeno del mismo que bloquea la unión de PD-L1 a uno de PD-1 o B7-1, el anticuerpo aislado o fragmento de unión de antígeno del mismo comprende los CDR de un HCVR, en donde el HCVR tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 2, 34, 50, 82, 98, 146, 162, 178, 186, 234, 250, 266, 290, 306, 314, y 330; y los CDR de un LCVR, en donde el LCVR tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 10, 42, 58, 90, 106, 154, 170, 194, 242, 258, y 274.

11. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión de antígeno del mismo que une PD-L1, en donde el anticuerpo aislado o fragmento de unión de antígeno del mismo mejora la unión PD-L1 a uno de PD-1 o B7-1.

12. El anticuerpo aislado o fragmento de unión de antígeno del mismo de la reivindicación 11, en donde el anticuerpo comprende los CRD de un HCVR, en donde el HCVR tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 18, 66, 114, 130, 202, 218, 282, 298, 322, y 338; y los CDR de un LCVR, en donde el LCVR tiene una secuencia de aminoácido

seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 26, 74, 122, 138, 210, 226, y 274.

13. El anticuerpo aislado o fragmento de unión de antígeno del mismo de la reivindicación 11 o 12, en donde el anticuerpo comprende un par de secuencia de aminoácido HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste de SEQ ID NO: 18/26, 66/74, 114/122, 130/138, 202/210, 218/226, 282/274, 298/274, 322/274, y 338/274.

14. El anticuerpo o fragmento de unión de antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el anticuerpo es una molécula de unión de antígeno multiespecífica.

15. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo aislado o fragmento de unión de antígeno del mismo que se une a PD-L1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

16. Una molécula aislada de polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótido que codifica un HCVR de un anticuerpo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 9 a 14.

17. Una molécula aislada de polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótido que codifica un LCVR de un anticuerpo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 u 8 a 14.

18. Un vector que comprende la secuencia de polinucleótido de la reivindicación 16 o 17.

19. Una célula que expresa el vector de la reivindicación 18.

20. Una molécula multi-específica de unión de antígeno o fragmento de la misma que comprende una primera especificidad de unión de antígeno que se une específicamente a PD-L1 y una segunda especificidad de unión de antígeno que se une específicamente a un antígeno seleccionado del grupo que consiste de un antígeno específico de célula de tumor, un antígeno específico a una célula infectada viralmente, y un co-inhibidor de célula T.

21. La molécula multi-específica de unión de antígeno o fragmento de la misma de la reivindicación 20, en donde la primera especificidad de unión a antígeno comprende tres regiones que determinan la complementariedad de cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2, HCDR3) contenidas dentro de cualquiera de las secuencias de región variable de cadena pesada (HCVR) enunciadas en la Tabla 1, y tres CDR de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de cualquiera de las secuencias de región variable de cadena liviana (LCVR) enunciadas en la Tabla 1.

22. La molécula multi-específica de unión de antígeno o fragmento de la misma de la reivindicación 21, en donde la primera especificidad de unión a antígeno comprende un HCVR que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de las secuencias HCVR enunciadas en la Tabla 1; y un LCVR que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de las secuencias LCVR enunciadas en la Tabla 1.

23. La molécula multi-específica de unión de antígeno o fragmento de la misma de la reivindicación 22, en donde la primera especificidad de unión a

antígeno comprende un par de secuencia de aminoácido HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 82/90, 98/106, 146/154, 162/170, 290/274, 306/274, 314/274 y 330/274.

24. La molécula multi-específica de unión de antígeno o fragmento de la misma de la reivindicación 20, en donde la primera especificidad de unión a antígeno comprende un dominio extracelular de uno de PD-1 o B7-1, o fragmento de los mismos.

25. La molécula multi-específica de unión de antígeno o fragmento de la misma de la reivindicación 20, en donde la segunda especificidad de unión a antígeno se une específicamente a un co-inhibidor de célula T seleccionado del grupo que consiste de LAG3, TIM3, B7-1, CTLA-4, BTLA, CD28, 2B4, LY108, TIGIT, ICOS, y CD160.

26. La molécula de unión a antígeno multiespecífica o fragmento de la misma de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, en donde la segunda especificidad de unión a antígeno se une específicamente a un antígeno específico de célula de tumor seleccionado del grupo que consiste de CA9, CA125, antígeno asociado con melanoma (MAGE), antígeno carcinoembrionario (CEA), vimentina, tumor-M2-PK, antígeno específico de próstata (PSA), MART-1, y CA19-9.

27. La molécula de unión a antígeno multiespecífica o fragmento de la misma de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, en donde la segunda especificidad de unión a antígeno se une específicamente a un antígeno de una célula infectada con un virus seleccionado del grupo que consiste de virus de inmunodeficiencia humano (HIV), virus de hepatitis C (HCV), virus de papiloma

humano (HPV), virus de coriomeningitis linfocítico (LCMV), y virus de inmunodeficiencia de simio (SIV).

28. La molécula de unión a antígeno multiespecífica o fragmento de la misma de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24 para el uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste de carcinoma de célula renal, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de seno, cáncer de colon, cáncer de pulmón de célula no pequeña y melanoma.

29. La molécula de unión a antígeno multiespecífica o fragmento de la misma de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24 para uso en el tratamiento de una infección viral crónica causada por un virus seleccionado del grupo que consiste de HIV, HPV, HBV, HCV, LCMV y SIV.

30. Una molécula de unión a antígeno multiespecífica o fragmento de unión a antígeno de la misma que comprende una primera especificidad de unión que se une específicamente a PD-L1 y una segunda especificidad de unión que comprende un dominio extracelular de PD-1 o B7-1, o fragmento de los mismos.

31. La molécula de unión a antígeno multiespecífica o fragmento de la misma de la reivindicación 30 para uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste de carcinoma de célula renal, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de seno, cáncer de colon, cáncer de pulmón de célula no pequeña y melanoma.

32. La molécula de unión a antígeno multiespecífica o fragmento de la misma de la reivindicación 30 para uso en el tratamiento de una infección viral

crónica causada por un virus seleccionado del grupo que consiste de HIV, HPV, HBV, HCV, LCMV y SIV.

33. Un método para mejorar una respuesta inmune en un sujeto, el método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14; o una molécula de unión a antígeno multiespecífica o fragmento de la misma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 27 o 30.

34. Un método para inhibir una célula regulatoria T (célula T) en un sujeto que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14; o una molécula de unión a antígeno multiespecífica o fragmento de la misma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 27 o 30.

35. Un método para mejorar la activación de célula T en un sujeto, el método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14; o una molécula de unión a antígeno multiespecífica o fragmento de la misma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 27 o 30.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde el sujeto tiene una enfermedad o desorden seleccionado del grupo que consiste de carcinoma de célula renal, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer colorrectal y melanoma.

37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde el sujeto tiene una infección viral crónica causada por un virus seleccionado del grupo que consiste de HIV, HCV, HBV, HPV, LCMV y SIV.

38. Un método para inhibir el crecimiento de un tumor o una célula de tumor, el método comprende poner en contacto el tumor o célula de tumor con una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o 20 a 26.

39. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 38, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, o la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, se administra al sujeto en combinación con un segundo agente terapéutico.

40. El método de la reivindicación 39, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste de un NSAID, un corticosteroide, un anticuerpo a co-inhibidor de célula T, un anticuerpo a un antígeno específico de tumor, un anticuerpo a un agente de tejido autoinmune, un anticuerpo a un antígeno de célula viralmente infectada, un anticuerpo a PD-1, un complemento alimenticio tal como un antioxidante, un antagonista VEGF, un agente de quimioterapia, un agente citotóxico, y un fármaco anti-viral.

41. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 40, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra de forma subcutánea, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal, oral, intramuscular o intracraneal.

42. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 41, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se administra en una dosis de aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal del sujeto.