

REIVINDICACIONES

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

(a) bloquea la unión de la proteína humana PD-1 a PD-L1 con una IC_{50} de menos de 3 nM, medida en un ensayo de ELISA sándwich de competencia a 25°C;

(b) une PD-1 humano monomérico con una constante de equilibrio de disociación de unión (K_D) de menos de aproximadamente 50 nM tal como se mide en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 37°C;

(c) une a PD-1 humano monomérico con una K_D de menos de aproximadamente 12 nM en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 25°C;

(d) une PD-1 de cynomolgus monomérico con una K_D de menos de aproximadamente 8,5 nM en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 25°C;

(e) une PD-1 humano monomérico con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) de más de aproximadamente 6,3 minutos, medida en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 25°C; y

(f) une PD-1 humano monomérico con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) de más de aproximadamente 0,9 minutos, medida en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 37°C; y

2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo de referencia o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un par de secuencia de aminoácidos HCVR/LCVR tal como se expone en la Tabla 1.

3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 2, en donde el anticuerpo de referencia comprende un par de secuencia de aminoácidos HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 130/138, 162/170, 234/202 y 314/186.

4. Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una cualquiera de las secuencias HCVR que figuran en la Tabla 1; y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de cualquiera de las secuencias de LCVR que figuran en la Tabla 1.

5. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 4, que comprende un HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de secuencias HCVR que figuran en la Tabla 1.

6. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de ya sea la reivindicación 4 o 5, que comprende un LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de secuencias LCVR que figuran en la Tabla 1.

7. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, que comprende: (a) una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de secuencias HCVR que figuran en la Tabla 1; y (b) una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de secuencias LCVR que figuran en la Tabla 1.

8. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende:

(a) un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 220, 228, 236, 244, 252, 260, 268, 276, 284, 292, 300, 308 y 316;

(b) un dominio de HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 222, 230, 238, 246, 254, 262, 270, 278, 286, 294, 302, 310 y 318;

(c) un dominio de HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 224, 232, 240, 248, 256, 264, 272, 280, 288, 296, 304, 312 y 320;

(d) un dominio de LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188 y 204;

(e) un dominio de LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190 y 206; y

(f) un dominio de LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192 y 208.

9. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de PD-1 a PD-L1 que comprende las CDR de una HCVR, en donde HCVR tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs de unión a antígeno: 18, 34, 50, 66, 82, 114, 130, 162, 178, 194, 210, 218, 226, 234, 242, 258, 266, 274, 282, 290, 298, 306 y 314; y las CDR de una LCVR, en donde LCVR tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 26, 42, 58, 74, 90, 122, 138, 170, 186 y 202.

10. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 9, que comprende un par de secuencia de aminoácidos HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 130/138, 162/170, 234/202 y 314/186.

11. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea PD-1 humano, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende aumenta la unión de PD-1 a PD-L1, tal como se mide mediante un ensayo ELISA sándwich de competencia a 25°C.

12. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 11, en donde el anticuerpo comprende las CDR de una HCVR, en donde HCVR tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 2, 98 y 250; y las CDR de una LCVR, en donde LCVR tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 10, 106 y 202.

13. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 12, en donde el anticuerpo comprende un par de secuencia de aminoácidos

HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 2/10, 98/106 y 250/202.

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

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

16. Una molécula de polinucleótido aislada que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica una HCVR de un anticuerpo tal como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13.

17. Una molécula de polinucleótido aislada que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica una LCVR de un anticuerpo tal como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13.

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

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

20. Una molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de unión a antígeno de la misma que comprende una primera especificidad de unión a antígeno que se une específicamente a PD-1 y una segunda especificidad de unión a antígeno que comprende un dominio extracelular de PD-L1 o PD-L2, o fragmento del mismo.

21. Una molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de unión a antígeno de la misma que comprende una primera especificidad de unión a antígeno que se une específicamente a PD-1 y una segunda especificidad de unión a antígeno que se une específicamente a un co-inhibidor de células T.

22. La molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de la reivindicación 20 ó 21, en donde la primera especificidad de unión a antígeno comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de cualquiera de las secuencias de HCVR que figuran en la Tabla 1; y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de cualquiera de las secuencias de LCVR que figuran en la Tabla 1.

23. La molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de las reivindicaciones 20 - 22, en donde la primera especificidad de unión a antígeno comprende una secuencia de aminoácidos de HCVR seleccionada del grupo que consiste de las secuencias de HCVR que figuran en la Tabla 1; y una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de secuencias de LCVR que figuran en la Tabla 1.

24. La molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de la reivindicación 23, en donde la primera especificidad de unión a antígeno comprende un par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 130/138, 162/170, 234/202 y 314/186.

25. La molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de la reivindicación 21, en donde la segunda especificidad de unión a antígeno se une específicamente a un co-inhibidor de células T seleccionado del grupo que consiste en LAG3, TIM3, B7-1, CTLA-4, BTLA, CD28, 2B4, LY108, TIGIT, ICOS y CD160.

26. La molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de cualquiera de las reivindicaciones 20 - 25 para utilizar en el tratamiento de un cáncer

seleccionado del grupo que consiste en carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón de células no pequeñas y melanoma.

27. La molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de cualquiera de las reivindicaciones 20 - 25 para utilizar en el tratamiento de una infección viral crónica causada por un virus seleccionado del grupo que consiste en virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus del papiloma humano (VPH), virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), y el virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV).

28. Una molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma que comprende una primera especificidad de unión a antígeno que se une específicamente a PD-1 y una segunda especificidad de unión a antígeno que se une específicamente a un antígeno seleccionado del grupo que consiste en un antígeno específico del tejido autoinmune, un receptor de células T y un receptor de Fc.

29. La molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de la reivindicación 28, en donde la primera especificidad de unión a antígeno comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una de las secuencias de HCVR que figuran en la Tabla 1; y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de una cualquiera de las secuencias de LCVR que figuran en la Tabla 1.

30. La molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de la reivindicación 28 o 29, en donde la primera especificidad de unión a antígeno comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de secuencias de HCVR que figuran en la Tabla 1; y una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de secuencias de LCVR que figuran en la Tabla 1.

31. La molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de la reivindicación 30, en donde la primera especificidad de unión a antígeno comprende un par de secuencia de aminoácidos HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEC. ID. NOS: 130/138, 162/170, 234/202 y 314/186.

32. La molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de la reivindicación 28, en donde la primera especificidad de unión a antígeno comprende el dominio extracelular de PD-L1 y/o PD-L2 o fragmento del mismo.

33. La molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de cualquiera de las reivindicaciones 28 - 32, en donde la segunda especificidad de unión a antígeno se une específicamente a un antígeno específico de tejido autoinmune.

34. La molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de la reivindicación 33, en donde el antígeno específico de tejido autoinmune se asocia con la alopecia areata, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, anemia hemolítica, enfermedad inflamatoria intestinal, miopatías inflamatorias, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, vitiligo, pancreatitis autoinmune, urticaria autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, enfermedad de Crohn, diabetes tipo 1, fascitis eosinofílica, enterogastritis eosinofílica, síndrome de Goodpasture, miastenia gravis, artritis psoriásica, fiebre reumática, colitis ulcerosa, vasculitis o granulomatosis de Wegener.

35. La molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de una cualquiera de las reivindicaciones 28 - 32, en donde la segunda especificidad de unión a antígeno se une específicamente a uno de un receptor de células T, receptor de Fc γ , receptor de Fc α , receptor de Fc μ , o CD19.

36. La molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de una cualquiera de las reivindicaciones 28 - 35 para utilizar en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o trastorno seleccionado del grupo que consiste de alopecia areata, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, anemia hemolítica, enfermedad inflamatoria intestinal, miopatías inflamatorias, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, vitiligo, pancreatitis autoinmune, urticaria autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I, fascitis eosinofílica, enterogastritis eosinofílica, síndrome de Goodpasture, miastenia gravis, artritis psoriásica, fiebre reumática, colitis ulcerosa, vasculitis y granulomatosis de Wegener.

37. 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 una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13; o una molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 - 25.

38. Un método para inhibir una célula T reguladora (Treg) 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 una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13; o una molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 - 25.

39. Un método para mejorar la activación de células 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 una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13; o una molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 - 25.

40. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 37 - 39, en donde el sujeto tiene una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en cáncer de cerebro, carcinoma de células renales, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer colorrectal y melanoma.

41. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 37 - 39, en donde el sujeto tiene una infección viral crónica causada por un virus seleccionado del grupo que consiste de VIH, VHC, VHB, VPH, LCMV y SIV.

42. Un método para la inhibición del crecimiento de un tumor o una célula tumoral que comprende poner en contacto el tumor o la célula tumoral con una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 o 20 - 25.

43. Un método para inhibir la activación de células T en un sujeto, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13; o una molécula de unión a antígeno multi-específica o fragmento de la misma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 - 35.

44. El método de la reivindicación 43, en donde el sujeto tiene una enfermedad autoinmune o trastorno seleccionado del grupo que consiste de alopecia areata, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, anemia hemolítica, enfermedad inflamatoria intestinal, miopatías inflamatorias, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, vitiligo, pancreatitis autoinmune, urticaria autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I, fascitis eosinofílica, enterogastritis eosinofílica, síndrome de Goodpasture, miastenia gravis, artritis psoriásica, fiebre reumática, colitis ulcerosa, vasculitis y granulomatosis de Wegener.

45. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 37 - 44, 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.

46. El método de la reivindicación 45, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un AINE, un corticosteroide, un anticuerpo para un co-inhibidor de célula T diferente, un anticuerpo para un antígeno específico de tumor, un anticuerpo para un antígeno de tejido autoinmune, un anticuerpo para un antígeno de las células infectadas viralmente, un anticuerpo para PD-L1, un suplemento dietético tal como un antioxidante, un antagonista de VEGF, un agente quimioterapéutico, un agente citotóxico, un fármaco anti-viral, radiación, y cualquier otra terapia útil para mejorar al menos un síntoma asociado con la enfermedad o trastorno.

47. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 37 - 46, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra por vía subcutánea, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal, oral, intramuscular o intracraneal.

48. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 37 - 47, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se administra a una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal del sujeto.

49. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo compite por la unión de PD-1 humano con un anticuerpo de referencia o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 330, 332, 334 y 336.

50. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo compite por la unión a PD-1 humano con un anticuerpo de referencia o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 331, 333, 335 y 337.

51. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo compite por la unión a PD-1 humano con un anticuerpo de referencia o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende un par de secuencias de aminoácidos de cadena pesada/cadena ligera seleccionado del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 330/331, 332/333, 334/335 y 336/337.

52. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo monoclonal aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une PD-1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 49 - 51, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

53. Una molécula de polinucleótido aislado que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica una cadena pesada de un anticuerpo tal como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 49 - 51.

54. Una molécula de polinucleótido aislado que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica una cadena ligera de un anticuerpo tal como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 49 - 51.

55. Un vector que comprende la secuencia de polinucleótidos de la reivindicación 53 o 54.

56. Una célula que expresa el vector de la reivindicación 55.