

REIVINDICACIONES

1.- Un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) o un fragmento del mismo, que
5 específicamente reconoce la CEACAM1 humana, que comprende al menos una región variable
seleccionada del grupo que consiste en: (i) una secuencia de aminoácidos de región variable de
cadena pesada que comprende las secuencias de CDR establecidas en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2
y SEQ ID NO: 3, en donde la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada difiere
de SEQ ID NO: 57 en 1 a 25 residuos de aminoácidos en las secuencias de marco; y (ii) una
10 secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de CDR
establecidas en SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6, en donde la secuencia de aminoácidos
de región variable de cadena ligera difiere de SEQ ID NO: 58 en 1 a 10 residuos de aminoácidos en
las secuencias de marco.

2.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado
15 además porque la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada difiere de SEQ ID
NO: 57 en 3 a 13 residuos de aminoácidos en las secuencias de marco; o en donde la secuencia de
aminoácidos de región variable de cadena ligera difiere de SEQ ID NO: 58 en 3 a 5 residuos de
aminoácidos en las secuencias de marco.

3.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado
20 además porque la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada difiere de SEQ ID
NO: 57 en al menos un residuo seleccionado del grupo que consiste en: V11, R38, M48, V68, M70,
R72, T74, S77, R85, R87, T91, Y95 y T115.

4.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado
además porque la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada difiere de SEQ ID
25 NO: 57 en al menos una sustitución seleccionada del grupo que consiste en: V11L, R38K, M48I,
V68A, M70L, R72A, T74K, S77N, R85S, R87T, T91S, Y95F y T115S.

5.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado
además porque la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada comprende al
menos una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16,
30 SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22
y SEQ ID NO: 23.

6.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado
además porque la región variable de cadena pesada comprende las secuencias de marco
establecidas en: (i) SEQ ID NO: 7 o SEQ ID NO: 15; (ii) SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 17; (iii) SEQ
35 ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 o SEQ ID NO: 22; y (iv) SEQ ID NO: 10

o SEQ ID NO: 23.

7.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque comprende una secuencia de región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 32.

8.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque comprende la secuencia de región variable de cadena pesada establecida en SEQ ID NO: 32.

9.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera difiere de SEQ ID NO: 58 en al menos un residuo seleccionado del grupo que consiste en: P44, F71, F73, P80 e Y87.

10.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera difiere de SEQ ID NO: 58 en al menos una sustitución seleccionada del grupo que consiste en: P44V, F71Y, F73L, P80Q e Y87F.

11.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera comprende al menos una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 27.

12.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque la región variable de cadena ligera comprende las secuencias de marco establecidas en: (i) SEQ ID NO: 11; (ii) SEQ ID NO: 24; (iii) SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 27; y (iv) SEQ ID NO: 14.

13.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque comprende una secuencia de región variable de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34 y SEQ ID NO: 35.

14.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque comprende la secuencia de región variable de cadena ligera establecida en SEQ ID NO: 34.

15.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque comprende: (i) las secuencias de marco de cadena pesada establecidas en: (a) SEQ ID NO: 7 o SEQ ID NO: 15; (b) SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 17; (c) SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 o SEQ ID NO: 22; y (d) SEQ ID NO: 10 o SEQ ID NO: 23, y (ii) las secuencias de marco de cadena ligera establecidas en: (e) SEQ ID NO: 11; (f) SEQ ID NO: 24; (g) SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 27; y (h) SEQ ID NO: 14.

16.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque comprende: i. una secuencia de región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 32, y ii. una secuencia de región variable de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34 o SEQ ID NO: 35.

17.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque comprende la secuencia de región variable de cadena pesada establecida en SEQ ID NO: 32, y la secuencia de región variable de cadena ligera establecida en SEQ ID NO: 34.

18.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque comprende una cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en isotipo IgG4 e isotipo IgG1.

19.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque comprende un isotipo kappa de cadena ligera.

20.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque comprende un isotipo kappa de cadena ligera y una cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en isotipo IgG4 e isotipo IgG1.

21.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque comprende una cadena ligera establecida en SEQ ID NO: 52.

22.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque comprende una secuencia de cadena pesada seleccionada de la secuencia establecida en SEQ ID NO: 53 y la secuencia establecida en SEQ ID NO: 59.

23.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque comprende una cadena ligera establecida en SEQ ID NO: 52, y una cadena pesada establecida en SEQ ID NO: 53.

24.- El mAb humanizado de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque comprende una cadena ligera establecida en SEQ ID NO: 52, y una cadena pesada establecida en SEQ ID NO: 59.

25.- Un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) o un fragmento del mismo, de conformidad con la reivindicación 1, que comprende: (i) las secuencias de CDR establecidas en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6; (ii) una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada que difiere en 3 a 13 residuos de marco de aminoácidos de SEQ ID NO: 57; y (iii) una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera que difiere en 3 a 5 residuos de aminoácidos de marco de SEQ ID NO: 58.

26.- Un polinucleótido aislado que codifica un mAb o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

27.- La secuencia de polinucleótidos aislada de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada además porque comprende una secuencia de ADN establecida en cualquiera de SEQ ID NOs: 44 a 51 que codifica una región variable de mAb, o análogos de los mismos con al menos 90 % de identidad de secuencia con dichas secuencias.

5 28.- La secuencia de polinucleótidos aislada de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada además porque comprende una secuencia de ADN establecida en cualquiera de SEQ ID NO: 54 o SEQ ID NO: 55 que codifica una cadena pesada de mAb humanizado, o una secuencia de ADN establecida en SEQ ID NO: 56 que codifica una cadena ligera de mAb humanizado.

10 29.- Un plásmido que comprende el polinucleótido aislado de conformidad con la reivindicación 26.

30.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo monoclonal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o un fragmento del mismo, que específicamente reconoce la CEACAM1 humana, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 31.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 30, para usarse en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la expresión, activación o función de una proteína CEACAM.

20 32.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada además porque la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno proliferativo de células.

33.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada además porque la enfermedad o trastorno proliferativo de células es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: melanoma, cáncer colorrectal, de vejiga, de pulmón, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLA), gastrointestinal, pancreático, de mama, de próstata, de tiroides, de estómago, de ovario, mieloma y uterino.

30 34.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada además porque comprende (i) 1 a 10 mg/ml de aminoácido básico; (ii) 10/100 mg/ml de un azúcar; (iii) 0.01 a 1 mg/ml de un agente tensoactivo; (iv) 1 a 50 mg/ml de mAb humanizado para CEACAM1, 4 a 6 mg/ml de aminoácido básico, 70 a 100 mg/ml de un azúcar y 0.1 a 1 mg/ml de agente tensoactivo no aniónico; o (v) 10 mg/ml de mAb humanizado para CEACAM1, 4.65 mg/ml de L-Histidina, 82 mg/ml de sacarosa y 0.20 mg/ml de polisorbato 20.

35 35.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada además porque comprende adicionalmente al menos un inmunomodulador adicional.

36.- Una composición farmacéutica que comprende un mAb humanizado de

conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o un fragmento del mismo, que específicamente reconoce la CEACAM1 humana, y una composición farmacéutica que comprende un inmunomodulador adicional, para usarse en el tratamiento de cáncer por medio de administración separada.

5 37.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 30 ó 36, caracterizada además porque el inmunomodulador adicional se selecciona del grupo que consiste en: un anticuerpo anti-proteína de muerte celular programada humana 1 (PD-1), PD-L1 y PD-L2, una célula de linfocito citotóxico activado, un agente activador de linfocito y un inhibidor de la trayectoria de RAF/MEK.

10 38.- Una composición de diagnóstico que comprende al menos un anticuerpo mAb o un fragmento del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

 39.- Un método para prevenir, atenuar o tratar una enfermedad o trastorno asociado con la expresión, activación o función de una proteína CEACAM1, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición
15 farmacéutica de la reivindicación 30 ó 36.

 40.- El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado además porque la enfermedad o trastorno es una infección.

 41.- El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado además porque la enfermedad o trastorno es un cáncer.

20 42.- El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer colorrectal, de vejiga, de pulmón, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLA), gastrointestinal, pancreático, de mama, de próstata, de tiroides, de estómago, de ovario, mieloma y uterino.

25 43.- El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado además porque comprende adicionalmente administrar al sujeto células linfocíticas, un agente activador de linfocito, o una composición anticáncer adicional.

 44.- El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado además porque comprende administrar al sujeto al menos una dosis de un mAb humanizado para CEACAM1
30 que varía de 0.01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal.

 45.- El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado además porque comprende administrar (i) dosis múltiples, idénticas o diferentes de mAb humanizado; (ii) múltiples dosis escaladas; o (iii) la composición farmacéutica una vez cada semana, una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, o una vez cada 5 semanas.

35 46.- El método de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además

porque comprende 1 a 10 ciclos de administración, cada ciclo comprende 2 a 5 infusiones cada 1 a 4 semanas, con un mAb humanizado, seguido por 2 a 8 semanas entre cada ciclo.

47.- Un método de inmunomodulación, el método comprende poner en contacto un linfocito que expresa CEACAM1 con el anticuerpo o un fragmento del mismo, que específicamente reconoce la CEACAM1 humana, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

48.- Un método para inhibir la interacción proteína proteína homotípica o heterotípica de CEACAM1, el método comprende poner en contacto un linfocito que expresa CEACAM1 con el anticuerpo o un fragmento del mismo, que específicamente reconoce la CEACAM1 humana, de conformidad con cualquiera de reivindicaciones 1 a 25, inhibiendo así la interacción proteína proteína homotípica o heterotípica de CEACAM1.

49.- Un método para diagnosticar un cáncer en un sujeto en necesidad del mismo, el método comprende poner en contacto una muestra biológica derivada u obtenida de dicho sujeto con la composición de diagnóstico de conformidad con la reivindicación 38, en donde una formación de complejo más allá de un umbral predeterminado indica cáncer en dicho sujeto.

50.- Un método para determinar la expresión de CEACAM1, el método comprende poner en contacto una muestra biológica con el anticuerpo o un fragmento del mismo, que específicamente reconoce la CEACAM1 humana, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, y medir el nivel de formación de complejo inmune.