

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un anticuerpo monoclonal aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a GCG y neutraliza su actividad, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo exhibe una o más de las siguientes características:

- (a) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano;
- (b) se une a GCG humano a 25 °C con una K_D de menos de alrededor de 1 nM y menos de alrededor de 5 nM a 37 °C, medida por resonancia de plasmones superficiales;
- (c) disminuye los niveles de glucosa en sangre en al menos alrededor de 10% cuando se administra a un mamífero en una dosis única, o como dosis múltiples de menos de alrededor de 40 mg/kg;
- (d) inhibe la activación mediada por GCG de células que expresan el receptor de glucagón humano (GCGR) con una CI_{50} de menos de alrededor de 1 nM;
- (e) comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130 y 146; o
- (f) comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138 y 154.

2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo se une GCG humano a 25 °C con una K_D que varía de alrededor de 50 pM a alrededor de 750 pM y de alrededor de 300 pM a alrededor de 5 nM a 37 °C, medida por resonancia de plasmones superficiales.

3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de la reivindicación 1 o 2, en donde el anticuerpo disminuye los niveles de glucosa en sangre en

alrededor de 10% a alrededor de 35% cuando se administra a un mamífero en una dosis única, o como dosis múltiples variando de alrededor de 3 mg/kg a alrededor de 30 mg/kg.

4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el anticuerpo inhibe la activación mediada por GCG de células que expresan el receptor de glucagón humano (GCGR) con una CI_{50} que varía de alrededor de 7 pM a alrededor de 950 pM .

5. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -4, en donde el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo reduce los niveles de glucosa en sangre en un mamífero cuando se administra por vía subcutánea, intravenosa, o intramuscular.

6. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo reduce los niveles de glucosa en sangre en un mamífero que padece una afección o enfermedad asociada con, o caracterizada en parte por, niveles altos de glucosa en sangre.

7. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 6, en donde la afección o enfermedad asociada con, o caracterizada en parte por niveles altos de glucosa en sangre, se selecciona del grupo que consiste en diabetes, intolerancia a la glucosa, obesidad, hiperglucemia, síndrome diabético hiperosmolar hiperglucémico, hiperglucemia perioperatoria, hiperglucemia en el paciente en unidad de cuidados intensivos, hiperinsulinemia, síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina y glucosa en ayunas alterada.

8. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende: (a) tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada (HCVR) seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130 y 146; y (b) tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de una secuencia de aminoácidos de región variable de

cadena ligera (LCVR) seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138 y 154.

9. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130 y 146; y una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138 y 154.

10. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende un par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR seleccionada de entre el grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2/10; 18/26; 34/42; 50/58; 66/74; 82/90; 98/106; 114/122; 130/138 y 146/154.

11. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1- 10, que comprende:

(a) un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132 y 148;

(b) un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134 y 150;

(c) un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136 y 152;

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

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

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

12. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -11, que comprende:

- (a) un dominio HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20;
- (b) un dominio HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22;
- (c) un dominio HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24;
- (d) un dominio LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28;
- (e) un dominio LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30; y
- (f) un dominio LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32.

13. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende:

- (a) un dominio HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36;
- (b) un dominio HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38;
- (c) un dominio HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40;
- (d) un dominio LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44;

(e) un dominio LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46; y

(f) un dominio LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48.

14. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que compete por la unión específica a GCG con un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprende los pares de secuencia de cadena pesada y ligera seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2/10; 18/26; 34/42; 50/58; 66/74; 82/90; 98/106; 114/122; 130/138 y 146/154.

15. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al mismo epítipo en GCG que un anticuerpo de referencia que comprende un par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2/10; 18/26; 34/42; 50/58; 66/74; 82/90; 98/106; 114/122; 130/138 y 146/154.

16. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un anticuerpo monoclonal o fragmento del mismo que se une específicamente a GCG humano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende (a) la regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de una región variable de cadena pesada (HCVR) que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130 y 146; y (b) las CDRs de una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138 y 154.

17. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -13, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130 y 146 y una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138 y 154.

18. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a GCG acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
19. Un método para bajar los niveles de glucosa en sangre, o para el tratamiento de una afección o enfermedad asociada con, o caracterizadas en parte por, niveles altos de glucosa en sangre, o al menos un síntoma o complicación asociada con la afección o enfermedad, el método comprende la administración de la composición farmacéutica de la reivindicación 18, a un paciente que lo necesita, de manera que los niveles de glucosa en sangre se reducen o que la afección o enfermedad es intervenida, o al menos un síntoma o complicación asociada con la afección o enfermedad se alivian o se reducen en gravedad.
20. El método de la reivindicación 19, en donde la afección o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en diabetes, intolerancia a la glucosa, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, cataratas, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, alteración de la cicatrización de heridas, cetoacidosis diabética, hiperglucemia, síndrome diabético hiperosmolar hiperglucémico, hiperglucemia perioperatoria, hiperglucemia en el paciente en unidad de cuidados intensivos, hiperglucemia en pacientes con quemaduras o en pacientes que sufren de un infarto de miocardio u otra enfermedad cardíaca, hiperinsulinemia, síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina y glucosa en ayunas alterada.
21. El método de la reivindicación 19, en donde la composición farmacéutica se administra al paciente en combinación con un segundo agente terapéutico.
22. El método de la reivindicación 21, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en insulina, biguanida (por ejemplo, metformina), una sulfonilurea (por ejemplo, gliburida, glipizida), una agonista de PPAR gamma (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona); un inhibidor de alfa glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa), un agonista o análogo del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) (por ejemplo, exenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutide, lixisenatide), un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) (por ejemplo, saxagliptina, sitagliptin, vildagliptina), inhibidor del co-transportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) (por ejemplo, canagliflozina, dapagliflozina,

empagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina), pramlintida, un antagonista del receptor de glucagón, y un segundo antagonista de GCG.

23. El método de la reivindicación 21, en donde el segundo agente terapéutico es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA).

24. El método de la reivindicación 23, en donde el inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A es una estatina seleccionada del grupo que consiste en atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

25. El método de la reivindicación 21, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a la proteína 3 de tipo angiopoyetina (ANGPTL3), proteína 4 de tipo angiopoyetina (ANGPTL4), proteína 5 de tipo angiopoyetina (ANGPTL5), proteína 6 de tipo angiopoyetina (ANGPTL6), proteína 8 de tipo angiopoyetina (ANGPTL8), y proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (PCSK9).