

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las regiones de determinación de la complementariedad CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y una región variable de la cadena liviana que comprende las regiones de determinación de la complementariedad CDRL1, CDRL2 y CDRL3, donde

(a) CDRH1 comprende la secuencia de aminoácidos SYGMH (SEQ ID N° 1);

(b) CDRH2 comprende la secuencia de aminoácidos VIWX1DGSNX2YYADSVX3G (SEQ ID N° 32), donde

X1 es Y o F;

X2 es K o E; y

X3 es K o M;

(c) CDRH3 comprende la secuencia de aminoácidos NX1DX2 (SEQ ID N° 33), donde

X1 es G o V; y

X2 es H o Y;

(d) CDRL1 comprende la secuencia de aminoácidos RASQSVSSNLA (SEQ ID N° 4);

(e) CDRL2 comprende la secuencia de aminoácidos GASTRAT (SEQ ID N° 5); y

(f) CDRL3 comprende la secuencia de aminoácidos QQYNNWPRT (SEQ ID N° 6).

2. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE CDRH2 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID N° 2 y 34-36.

3. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO PORQUE CDRH3 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID N° 3, 7 y 37.

4. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADO PORQUE CDRH1, CDRH2 y CDRH3 comprenden las secuencias de aminoácidos CDRH1, CDRH2 y CDRH3, respectivamente, que se detallan en SEQ ID N° 1, 2 y 3; 1, 2 y 7; 1, 2 y 37; 1, 34 y 7; 1, 35 y 7; o 1, 36 y 7.

5. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las regiones de determinación de la complementariedad CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y una región variable de la cadena liviana que comprende las regiones de determinación de la complementariedad CDRL1, CDRL2 y CDRL3, donde CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 y CDRL3 comprenden las secuencias de aminoácidos que se detallan en SEQ ID N° 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente.

6. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las regiones de determinación de la complementariedad CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y una región variable de la cadena liviana que comprende las regiones de determinación de la complementariedad CDRL1, CDRL2 y CDRL3, donde CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 y CDRL3 comprenden las secuencias de aminoácidos que se detallan en SEQ ID N° 1, 2, 7, 4, 5 y 6, respectivamente.

7. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 49.

8. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-6,

CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100% idéntica a una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID N° 15, 17 y 26-31.

9. El anticuerpo aislado de la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID N° 15, 17 y 26-31.

10. El anticuerpo aislado de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 15.

11. El anticuerpo aislado de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 17.

12. El anticuerpo aislado de la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 52.

13. El anticuerpo aislado de la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 54.

14. El anticuerpo aislado de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 53.

15. El anticuerpo aislado de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 55.

16. El anticuerpo aislado de la reivindicación 11, CARACTERIZADO

PORQUE comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 56.

17. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que deriva de una secuencia de la línea germinal humana IGHV3-33.

18. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID N° 16.

19. El anticuerpo aislado de la reivindicación 18, CARACTERIZADO PORQUE la región variable de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 16.

20. El anticuerpo aislado de la reivindicación 19, CARACTERIZADO PORQUE comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 19.

21. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena liviana que tiene una secuencia de aminoácidos que deriva de una secuencia de la línea germinal humana IGKV3-15.

22. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena liviana, respectivamente, comprenden las secuencias de aminoácidos que se detallan en SEQ ID N° 15 y 16; 17 y 16; 26 y 16; 27 y 16; 28 y 16; 29 y 16; 30 y 16; o 31 y 16.

23. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende

(a) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 15, y

(b) una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 16.

24. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende

(a) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 17, y

(b) una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 16.

25. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID N° 15, 17 y 26-31.

26. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 16.

27. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende

(a) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 52; y

(b) una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 19.

28. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende

(a) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 53; y

(b) una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 19.

29. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende

(a) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 54; y

(b) una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 19.

30. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende

(a) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 55; y

(b) una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 19.

31. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende

(a) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 56; y

(b) una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 19.

32. Un anticuerpo aislado CARACTERIZADO PORQUE compite por la unión a la PD-1 humana con un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-31.

33. Un anticuerpo aislado CARACTERIZADO PORQUE se une al mismo epítipo de la PD-1 humana que un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-31.

34. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-33,

CARACTERIZADO PORQUE se une a un epítipo que consiste en los residuos 107-122 de SEQ ID N° 74.

35. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, CARACTERIZADO PORQUE se une a un epítipo que consiste en los residuos 5-22 de SEQ ID N° 74.

36. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, CARACTERIZADO PORQUE se une a un epítipo que consiste en los residuos 6-15 de SEQ ID N° 74.

37. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, CARACTERIZADO PORQUE se une a un epítipo que consiste en los residuos 130-138 de SEQ ID N° 74.

38. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-37, CARACTERIZADO PORQUE se une a un epítipo que consiste en los residuos 106-113 de SEQ ID N° 74.

39. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 17-26 y 32-38, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región constante de la cadena pesada que se selecciona del grupo que consiste en la IgG1, la IgG2, la IgG3, la IgG4, la IgA1 y la IgA2 humanas.

40. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 17-26 y 32-38, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región constante de la cadena pesada de la IgG1 humana.

41. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 17-26 y 32-38, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región constante de la cadena pesada de la IgG1 humana que carece de una unidad de glucano en la posición N297, de acuerdo con el sistema de numeración de la UE.

42. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 17-26 y 32-38, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región constante de la

cadena pesada de la IgG1 humana que comprende una mutación N297A, de acuerdo con el sistema de numeración de la UE.

43. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 17-26 y 32-38, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región constante de la cadena pesada de la IgG1 humana que comprende una mutación N297Q, de acuerdo con el sistema de numeración de la UE.

44. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 17-26 y 32-38, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región constante de la cadena pesada de la IgG1 humana que comprende una mutación D265A, de acuerdo con el sistema de numeración de la UE.

45. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 17-26 y 32-38, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región constante de la cadena pesada de la IgG4 humana que comprende una mutación S228P, de acuerdo con el sistema de numeración de la UE.

46. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 17-26 y 32-38, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región constante de la cadena pesada de la IgG humana que es una variante de una región constante de la cadena pesada de la IgG humana salvaje, donde la variante de la región constante de la cadena pesada de la IgG humana se une a un receptor Fc humano con una afinidad menor que la región constante de la cadena pesada de la IgG humana salvaje.

47. El anticuerpo aislado de la reivindicación 46, CARACTERIZADO PORQUE el receptor Fc humano es un FcγR.

48. El anticuerpo aislado de la reivindicación 47, CARACTERIZADO PORQUE el FcγR es FcγRIIB.

49. El anticuerpo aislado de la reivindicación 47, CARACTERIZADO PORQUE el FcγR se expresa en una célula que se selecciona del grupo que

consiste en las células dendríticas, los monocitos, los macrófagos, los neutrófilos, los granulocitos, las células B y las células asesinas naturales.

50. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 46-49, CARACTERIZADO PORQUE la variante de la región constante de la cadena pesada de la IgG humana es una variante de la región constante de la cadena pesada de la IgG1 humana, la IgG2 humana o la IgG4 humana.

51. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, 21-26 y 32-50, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región constante de la cadena liviana que se selecciona del grupo que consiste en la IgGκ y la IgGλ humanas.

52. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-51, CARACTERIZADO PORQUE es un anticuerpo humano.

53. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, CARACTERIZADO PORQUE es un antagonista de la PD-1 humana.

54. El anticuerpo aislado de la reivindicación 53, CARACTERIZADO PORQUE desactiva, disminuye o elimina una actividad de la PD-1 humana.

55. El anticuerpo aislado de la reivindicación 53, CARACTERIZADO PORQUE inhibe la unión entre la PD-1 humana y el PD-L1 o el PD-L2 humano.

56. El anticuerpo aislado de la reivindicación 53, CARACTERIZADO PORQUE incrementa la producción de IL-2 en las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) estimuladas con la enterotoxina de los estafilococos A (SEA).

57. El anticuerpo aislado de la reivindicación 53, CARACTERIZADO PORQUE incrementa la producción de IFNγ en un cocultivo de células T humanas T y células dendríticas alogénicas.

58. El anticuerpo aislado de la reivindicación 53, CARACTERIZADO PORQUE incrementa la proliferación de células las T CD4+ o CD8+ estimuladas

con anticuerpos anti-CD3 cocultivadas con fluido ascítico de cáncer de ovario.

59. El anticuerpo aislado de la reivindicación 53, CARACTERIZADO PORQUE incrementa la señalización de NFAT en las células indicadoras con NFAT-luciferasa donde se expresa la PD-1 cocultivadas con células blanco donde se expresa el PD-L1.

60. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-59, CARACTERIZADO PORQUE está conjugado con un agente citotóxico, un agente citostático, una toxina, un radionucleido o una marca detectable.

61. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-60 y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

62. Un polinucleótido aislado CARACTERIZADO PORQUE codifica una cadena pesada y/o liviana de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-60.

63. Un vector CARACTERIZADO PORQUE comprende un polinucleótido de la reivindicación 62.

64. Una célula huésped recombinante CARACTERIZADA PORQUE comprende un polinucleótido de la reivindicación 62 o un vector de la reivindicación 63.

65. Un método para producir un anticuerpo que se une a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende cultivar una célula huésped de la reivindicación 64 de manera tal de expresar el polinucleótido y producir el anticuerpo.

66. Un método para incrementar la activación de las células T en respuesta a un antígeno en un sujeto, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un anticuerpo o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-61.

67. Un método para tratar un cáncer en un sujeto, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un anticuerpo o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-61.

68. El método de la reivindicación 67, CARACTERIZADO PORQUE el cáncer se selecciona del grupo que consiste en el melanoma, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el glioblastoma multiforme, el cáncer colorrectal, el sarcoma, el cáncer de vejiga, el cáncer cervical, los cánceres asociados al HPV, los cánceres en la vagina, los cánceres en la vulva, los cánceres en el pene, los cánceres en el ano, los cánceres en el recto, los cánceres en la orofaringe, el mieloma múltiple, el carcinoma de las células renales, el cáncer de ovario, el cáncer hepatocelular, el cáncer de endometrio, el cáncer de páncreas, el linfoma y la leucemia.

69. El método de cualquiera de las reivindicaciones 66-68, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o la composición farmacéutica se administran por vía subcutánea o intravenosa.

70. El método de cualquiera de las reivindicaciones 66-68, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o la composición farmacéutica se administran por vía intratumoral.

71. El método de cualquiera de las reivindicaciones 66-70, CARACTERIZADO PORQUE también comprende administrarle un agente terapéutico adicional al sujeto.

72. El método de la reivindicación 71, CARACTERIZADO PORQUE el agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico, radioterapéutico o dirigido a los puntos de verificación.

73. El método de la reivindicación 72, CARACTERIZADO PORQUE el agente dirigido a los puntos de verificación se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo antagonista anti-PD-1, un anticuerpo antagonista anti-PD-L1, un

anticuerpo antagonista anti-PD-L2, un anticuerpo antagonista anti-CTLA-4, un anticuerpo antagonista anti-TIM-3, un anticuerpo antagonista anti-LAG-3, un anticuerpo antagonista anti-CEACAM1, un anticuerpo antagonista anti-TIGIT, un anticuerpo agonista anti-CD137, un anticuerpo agonista anti-ICOS, un anticuerpo agonista anti-GITR y un anticuerpo agonista anti-OX40.

74. El método de la reivindicación 71, CARACTERIZADO PORQUE el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO).

75. El método de la reivindicación 74, CARACTERIZADO PORQUE el inhibidor se selecciona del grupo que consiste en epacadostat, F001287, indoximod y NLG919.

76. El método de la reivindicación 71, CARACTERIZADO PORQUE el agente terapéutico adicional es una vacuna.

77. El método de la reivindicación 76, CARACTERIZADO PORQUE la vacuna comprende un complejo de péptidos y proteínas de choque térmico (HSPPC) que comprende una proteína de choque térmico en un complejo con un péptido antigénico.

78. El método de la reivindicación 77, CARACTERIZADO PORQUE la proteína de choque térmico es hsc70 y está en un complejo con un péptido antigénico asociado a un tumor.

79. El método de la reivindicación 77, CARACTERIZADO PORQUE la proteína de choque térmico es la proteína gp96 y está en un complejo con un péptido antigénico asociado a un tumor, donde el HSPPC deriva de un tumor obtenido de un sujeto.

80. El método de la reivindicación 71, donde CARACTERIZADO PORQUE el agente terapéutico adicional comprende un TCR.

81. El método de la reivindicación 80, CARACTERIZADO PORQUE el

agente terapéutico adicional es un TCR soluble.

82. El método de la reivindicación 80, CARACTERIZADO PORQUE el agente terapéutico adicional es una célula donde se expresa un TCR.

83. El método de la reivindicación 71, CARACTERIZADO PORQUE el agente terapéutico adicional es una célula donde se expresa un receptor de antígenos quimérico.

84. El método de la reivindicación 71, CARACTERIZADO PORQUE el agente terapéutico adicional es un anticuerpo que se une específicamente a un complejo de péptidos-MHC.

85. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-60, CARACTERIZADO PORQUE puede usarse en el tratamiento de un cáncer o una enfermedad infecciosa.

86. El uso de un anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-60, CARACTERIZADO PORQUE es en la preparación de una composición farmacéutica o un medicamento para tratar un cáncer o una enfermedad infecciosa.

p.p. 1) Agenus Inc.

2) Ludwig Institute for Cancer Research Ltd.

3) Memorial Sloan- Kettering Cancer Center

Fernando Noetinger (2246)

REIVINDICACIÓN COMPLEMENTARIA

Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las regiones de determinación de la complementariedad CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y una región variable de la cadena liviana que comprende las regiones de determinación de la complementariedad CDRL1, CDRL2 y CDRL3, donde

(a) CDRH1 comprende la secuencia de aminoácidos SYGMH (SEQ ID N° 1);

(b) CDRH2 comprende la secuencia de aminoácidos VIWX1DGSNX2YYADSVX3G (SEQ ID N° 32), donde

X1 es Y o F;

X2 es K o E; y

X3 es K o M;

(c) CDRH3 comprende la secuencia de aminoácidos NX1DX2 (SEQ ID N° 33), donde

X1 es G o V; y

X2 es H o Y;

(d) CDRL1 comprende la secuencia de aminoácidos RASQSVSSNLA (SEQ ID N° 4);

(e) CDRL2 comprende la secuencia de aminoácidos GASTRAT (SEQ ID N° 5); y

(f) CDRL3 comprende la secuencia de aminoácidos QQYNNWPRT (SEQ ID N° 6).