

Reivindicaciones

1. Un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno del mismo, en donde el anticuerpo compite por la unión a PD-1 humana con, o se une al mismo epítipo de PD-1 humana que, un anticuerpo cuyos dominios variables de cadena pesada y ligera comprenden las secuencias de aminoácidos de:

- a) SEQ ID NOs: 2 y 3, respectivamente;
- b) SEQ ID NOs: 4 y 5, respectivamente;
- c) SEQ ID NOs: 4 y 66, respectivamente;
- d) SEQ ID NOs: 6 y 7, respectivamente;
- e) SEQ ID NOs: 8 y 9, respectivamente;
- f) SEQ ID NOs: 10 y 11, respectivamente;
- g) SEQ ID NOs: 12 y 13, respectivamente;
- h) SEQ ID NOs: 14 y 15, respectivamente; o
- i) SEQ ID NOs: 16 y 17, respectivamente.

2. El anticuerpo anti-PD-1 o porción de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un anticuerpo cuya H-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 18-20, respectivamente;
- b) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2;
- c) un anticuerpo cuya cadena pesada (HC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y 67;
- d) un anticuerpo cuya L-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 21-23, respectivamente;
- e) un anticuerpo cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3;
- f) un anticuerpo cuya cadena ligera (LC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y 68;
- g) un anticuerpo cuyas H-CDR1-3 y L-CDR1-3 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 18-23, respectivamente;
- h) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; y
- i) un anticuerpo cuya HC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y 67 y cuya LC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y 68.

3. El anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un anticuerpo cuya H-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 24-26, respectivamente;
- b) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4;
- c) un anticuerpo cuya cadena pesada (HC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 y 67;
- d) un anticuerpo cuya L-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 27-29, respectivamente;

- e) un anticuerpo cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 o 66;
- f) un anticuerpo cuya cadena ligera (LC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 o 66 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68;
- g) un anticuerpo cuyas H-CDR1-3 y L-CDR1-3 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 24-29, respectivamente;
- h) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 y cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 o 66; y
- i) un anticuerpo cuyo HC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 y 67 y cuya LC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 o 66, y SEQ ID NO: 68.

4. El anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un anticuerpo cuya H-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 30-32, respectivamente;
- b) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6;
- c) un anticuerpo cuya cadena pesada (HC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 y 67;
- d) un anticuerpo cuya L-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 33-35, respectivamente;
- e) un anticuerpo cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7;
- f) un anticuerpo cuya cadena ligera (LC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y 68;
- g) un anticuerpo cuyas H-CDR1-3 y L-CDR1-3 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 30-35, respectivamente;
- h) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 y cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7; y
- i) un anticuerpo cuya HC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 y 67 y cuya LC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y 68.

5. El anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un anticuerpo cuya H-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 36-38, respectivamente;
- b) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8;
- c) un anticuerpo cuya cadena pesada (HC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 y 67;
- d) un anticuerpo cuya L-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 39-41, respectivamente;
- e) un anticuerpo cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9;
- f) un anticuerpo cuya cadena ligera (LC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 y 68;
- g) un anticuerpo cuyas H-CDR1-3 y L-CDR1-3 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 36-41, respectivamente;

- h) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 y cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; y
- i) un anticuerpo cuya HC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 y 67 y cuya LC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 y 68.

6. El anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un anticuerpo cuya H-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 42-44, respectivamente;
- b) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10;
- c) un anticuerpo cuya cadena pesada (HC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 67;
- d) un anticuerpo cuya L-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 45-47, respectivamente;
- e) un anticuerpo cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11;
- f) un anticuerpo cuya cadena ligera (LC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 y 68;
- g) un anticuerpo cuyas H-CDR1-3 y L-CDR1-3 comprenden las secuencias aminoácido de SEQ ID NO: 42-47, respectivamente;
- h) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y
- i) un anticuerpo cuya HC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 67 y cuya LC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 y 68.

7. El anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un anticuerpo cuya H-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 48-50, respectivamente;
- b) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12;
- c) un anticuerpo cuya cadena pesada (HC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 y 67;
- d) un anticuerpo cuya L-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 51-53, respectivamente;
- e) un anticuerpo cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13;
- f) un anticuerpo cuya cadena ligera (LC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y 68;
- g) un anticuerpo cuyas H-CDR1-3 y L-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 48-53, respectivamente;
- h) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 y cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13; y
- i) un anticuerpo cuya HC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 y 67 y cuya LC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y 68.

8. El anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un anticuerpo cuya H-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 54-56, respectivamente;
- b) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;
- c) un anticuerpo cuya cadena pesada (HC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 y 67;
- d) un anticuerpo cuya L-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 57-59, respectivamente;
- e) un anticuerpo cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15;
- f) un anticuerpo cuya cadena ligera (LC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y 68;
- g) un anticuerpo cuya H-CDR1-3 y L-CDR1-3 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 54-59, respectivamente;
- h) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 y cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15; y
- i) un anticuerpo cuya HC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 y 67 y cuya LC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y 68.

9. El anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un anticuerpo cuya H-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 60-62, respectivamente;
- b) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16;
- c) un anticuerpo cuya cadena pesada (HC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 y 67;
- d) un anticuerpo cuya L-CDR1-3 comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 63-65, respectivamente;
- e) un anticuerpo cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17;
- f) un anticuerpo cuya cadena ligera (LC) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 y 68;
- g) un anticuerpo cuyas H-CDR1-3 y L-CDR1-3 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 60-65, respectivamente;
- h) un anticuerpo cuya V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 y cuya V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; y
- i) un anticuerpo cuya HC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 y 67 y cuya LC comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 y 68.

10. Un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de H-CDR1-3 y L-CDR1-3 de:

- a) SEQ ID NO: 18, 19, 20, 21, 22 y 23, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27, 28 y 29, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 34 y 35, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 36, 37, 38, 39, 40 y 41, respectivamente;

- e) SEQ ID NO: 42, 43, 44, 45, 46 y 47, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52 y 53, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 54, 55, 56, 57, 58 y 59, respectivamente; o
- h) SEQ ID NO: 60, 61, 62, 63, 64 y 65, respectivamente.

11. Un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera que tiene las secuencias de aminoácidos de:

- a) SEQ ID NO: 2 y 3, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 4 y 5, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 4 y 66, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 6 y 7, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 8 y 9, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 12 y 13, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 14 y 15, respectivamente; o
- i) SEQ ID NO: 16 y 17, respectivamente.

12. Un anticuerpo anti-PD-1 que comprende:

- a) una cadena pesada (HC) que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y 67 y una cadena ligera (LC) que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y 68;
- b) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 y 67 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 y 68; c) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 y 67 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 66 y 68; d) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 y 67 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y 68; e) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 y 67 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 y 68; f) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 67 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 y 68; g) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 y 67 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y 68; h) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 y 67 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y 68; o i) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 y 67 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 y 68.

13. Un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende H-CDR1-3 y L-CDR1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 18-20 y SEQ ID NO: 21-23, respectivamente.

14. Un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende un V_H que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y una V_L que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3.

15. Un anticuerpo anti-PD-1 que comprende una cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y 67 y una cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y 68.

16. Un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo en PD-1 que comprende el residuo de aminoácido K131.

17. El anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno de la reivindicación 16, en donde el epítipo comprende además restos de aminoácido PD-1 P130 y A132.

18. El anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno de la reivindicación 17, en donde el epítipo comprende adicionalmente los residuos de aminoácidos de PD-1 V64 y L128.

19. El anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno de la reivindicación 16, en donde el epítipo comprende adicionalmente el residuo de aminoácido de PD-1 E136.

20. Un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo en PD-1 que comprende los residuos de aminoácidos V44 y T145.

21. Un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo en PD-1 que comprende los residuos de aminoácidos 69-90 y 122-140 de SEQ ID NO: 1.

22. El anticuerpo o la porción de unión a antígeno de la reivindicación 21, en el que dicho epítipo comprende adicionalmente residuos de aminoácidos 56-64 de SEQ ID NO: 1.

23. Un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo en PD-1 que comprende los residuos 69-75, o un fragmento del mismo, de SEQ ID NO: 1.

24. Un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo en PD-1 que comprende los residuos 136-140, o un fragmento del mismo, de SEQ ID NO: 1.

25. Un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo en PD-1 que comprende los residuos 69-75 o un fragmento del mismo, y los residuos 136-140 o un fragmento del mismo, de SEQ ID NO: 1.

26. El anticuerpo anti-PD-1 de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 13, 14 y 16-25, en donde el anticuerpo es una IgG.

- 27.** El anticuerpo anti-PD-1 de la reivindicación 26, en donde el anticuerpo es una IgG₁.
- 28.** El anticuerpo anti-PD-1 de la reivindicación 27, en donde el anticuerpo comprende al menos una mutación en la región F_c.
- 29.** El anticuerpo anti-PD-1 de la reivindicación 28, en donde el anticuerpo comprende una mutación en una o más de las posiciones de aminoácidos de la cadena pesada 228, 234 y 235, que están numeradas de acuerdo con el esquema de numeración IMGT.
- 30.** El anticuerpo anti-PD-1 de la reivindicación 29, en donde uno o ambos residuos de aminoácidos de las posiciones 234 y 235 son mutados a Ala, y/o en donde el residuo de aminoácido de la posición 228 es mutado a Pro.
- 31.** Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 32.** La composición farmacéutica de la reivindicación 31, que comprende adicionalmente un agente quimioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente antiangiogénico, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de la ruta de PD-1.
- 33.** Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada o una porción de unión a antígeno de la misma, o una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera o una porción de unión a antígeno de la misma, o ambas, del anticuerpo anti-PD-1 de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.
- 34.** Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 33, en donde dicho vector comprende adicionalmente una secuencia de control de la expresión.
- 35.** Una célula anfitriona que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada o una porción de unión a antígeno de la misma, y una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera o una porción de unión a antígeno de la misma, del anticuerpo anti-PD-1 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.
- 36.** Un método para producir un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno del mismo, que comprende proporcionar una célula anfitriona de acuerdo con la reivindicación 35, cultivar dicha célula anfitriona en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo o porción, y aislar el anticuerpo o porción resultantes.
- 37.** Una molécula de unión biespecífica que tiene la especificidad de unión de un anticuerpo anti-PD-1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 y la especificidad de unión de otro anticuerpo distinto.

38. Un anticuerpo anti-PD-1 o porción de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 o 32.

39. Anticuerpo anti-PD-1 o porción de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 o 32.