

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este, que comprende una VH que comprende cuatro regiones marco de VH (VH FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VH (VH CDR1-3) en el siguiente orden de extremo N a extremo C: VH FR1-VH CDR1-VH FR2-VH CDR2-VH FR3-VH CDR3-VH FR4, donde VH FR1, VH FR2, VH FR3 y VH FR4 comprenden la secuencia de aminoácidos de $X_{H1}QX_{H3}QLVQSGAEVKKX_{H5}GX_{H6}SVKVSCKAS$ (SEQ ID NO: 5), $WVRQAPGX_{H12}X_{H13}LEWVG$ (SEQ ID NO: 6), $YAQKX_{H16}QX_{H17}RVTX_{H18}TX_{H19}DX_{H21}SX_{H22}STAYMELX_{H25}SLRX_{H31}X_{H27}DTAX_{H28}YYC$ (SEQ ID NO: 7), y $WGX_{H29}GTX_{H30}VTVSS$ (SEQ ID NO: 4) respectivamente, donde X_{H1} es M o ningún aminoácido, X_{H3} es V o M, X_{H5} es P o T, X_{H6} es A, S, o T, X_{H12} es Q o K, X_{H13} es G, R, o A, X_{H16} es F o L, X_{H17} es G, D, o E, X_{H18} es M o I, X_{H19} es R, T, E o A, X_{H21} es T, R, M, E, o K, X_{H22} es I, A T, o M, X_{H25} es S o R, X_{H31} es S o A, X_{H27} es D o E, y X_{H28} es V o M, X_{H29} es Q o R, y X_{H30} es L, M o T, y donde se cumple al menos una de las siguientes: X_{H12} es K, X_{H13} es G, X_{H31} es A, y X_{H30} es L.

2. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1, donde se cumple al menos una de las siguientes: X_{H3} es V, X_{H5} es P, X_{H6} es A, X_{H16} es L, X_{H17} es G, X_{H18} es M, X_{H19} es T, X_{H21} es T, X_{H22} es T, X_{H25} es R, X_{H27} es D, y X_{H28} es V.

3. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este, que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende cuatro regiones marco de VH (VH FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VH (VH CDR1-3) en el siguiente orden de extremo N a extremo C: VH FR1-VH CDR1-VH FR2-VH CDR2-VH FR3-VH CDR3-VH FR4, donde VH FR1, VH FR2, VH FR3 y VH FR4 comprenden la secuencia de aminoácidos de $X_{H1}X_{H2}X_{H3}QLVQSGX_{H4}EVKKX_{H5}GX_{H6}X_{H7}VKX_{H8}SCKX_{H9}S$ (SEQ ID NO: 1); $WVX_{H10}QAX_{H11}GX_{H12}X_{H13}LEWX_{H14}G$ (SEQ ID NO: 2);

YAX_{H15}KX_{H16}QX_{H17}RVTX_{H18}TX_{H19}X_{H20}X_{H21}SX_{H22}X_{H23}TX_{H24}YMELX_{H25}X_{H26}LRAX_{H27}DTAX_{H28}YYC (SEQ ID NO: 3); y

WGXX_{H29}GTX_{H30}VTVSS (SEQ ID NO: 4), respectivamente,

donde X_{H1} es M o ningún aminoácido, X_{H2} es Q o E, X_{H3} es V o M, X_{H4} es A o P, X_{H5} es P o T, X_{H6} es A, S, o T, X_{H7} es S o T, X_{H8} es V o I, X_{H9} es A o V, X_{H10} es R o Q, X_{H11} es P, R, o T, X_{H12} es Q o K, X_{H13} es G, R, o A, X_{H14} es M o I, X_{H15} es Q o E, X_{H16} es F o L, X_{H17} es G, D, o E, X_{H18} es M o I, X_{H19} es R, T, E o A, X_{H20} es D o N, X_{H21} es T, R, M, E, o K, X_{H22} es I, A T, o M, X_{H23} es S o D, X_{H24} es A o V, X_{H25} es S o R, X_{H26} es S o R, X_{H27} es D o E, X_{H28} es V o M, X_{H29} es Q o R, y X_{H30} es L, M o T.

4. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 3, donde se cumple al menos una de las siguientes: X_{H3} es V, X_{H5} es P, X_{H6} es A, X_{H12} es K, X_{H13} es G, X_{H16} es L, X_{H17} es G, X_{H18} es M, X_{H19} es T, X_{H21} es T, X_{H22} es T, X_{H25} es R, X_{H27} es D, X_{H28} es V, y X_{H30} es L.

5. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además una región variable de cadena ligera (VL) que comprende cuatro regiones marco de VL (VL FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VL (VL CDR1-3) en el siguiente orden de extremo N a extremo C: VL FR1-VL CDR1-VL FR2-VL CDR2-VL FR3-VL CDR3-VL FR4, donde VL FR1, VL FR2, VL FR3 y VL FR4 comprenden la secuencia de aminoácidos de NIQMTQSPSX_{L1}X_{L2}SASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 8);

WX_{L3}QQKPGKX_{L4}PKHLIY (SEQ ID NO: 9);

GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 10); y

FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 11), respectivamente,

donde X_{L1} es A o S, X_{L2} es M o L, X_{L3} es F o Y, y X_{L4} es V o A.

6. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 5, donde se cumple al menos una de las siguientes: X_{L1} es S, X_{L2} es L, X_{L3} es Y, y X_{L4} es A.

7. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este, que comprende una VL que comprende cuatro regiones marco de VL (VL FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VL (VL CDR1-3) en el siguiente orden de extremo N a extremo C: VL FR1-VL CDR1-VL FR2-VL CDR2-VL FR3-VL CDR3-VL FR4, donde VL FR1, VL FR2, VL FR3 y VL FR4 comprenden la secuencia de aminoácidos de NIQMTQSPS X_{L1} X_{L2} SASVGDRVITTC (SEQ ID NO: 8); W X_{L3} QQKPGK X_{L4} PKHLIY (SEQ ID NO: 9); GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO: 10); y FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 11), respectivamente, donde X_{L1} es A o S, X_{L2} es M o L, X_{L3} es F o Y, y X_{L4} es V o A, y se cumple al menos una de las siguientes X_{L1} es S, X_{L2} es L, X_{L3} es Y, y X_{L4} es A.

8. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que se une específicamente a CD47 y comprende una VH que comprende cuatro regiones marco de VH (VH FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VH (VH CDR1-3) en el siguiente orden de extremo N a extremo C: VH FR1-VH CDR1-VH FR2-VH CDR2-VH FR3-VH CDR3-VH FR4, donde se cumple al menos una de las siguientes: (1) VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDYLLH (SEQ ID NO: 59); (2) VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de WIDPDQGDTE (SEQ ID NO: 60); y (3) VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de NAAYGSSSYPM DY(SEQ ID NO: 61).

9. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que se une específicamente a CD47 y comprende una VL que comprende cuatro regiones marco de VL (VL FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VL (VL CDR1-3) en el siguiente orden de extremo N a extremo C: VL FR1-VL CDR1-VL FR2-VL CDR2-VL FR3-VL CDR3-VL FR4, donde: (A) se cumple al menos una de las siguientes: (1) VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de X_{C1} ASQDIHRYLS (SEQ ID NO: 62), donde X_{C1} es K o R; (2) VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de RANRLVS (SEQ ID NO: 63); y (3) VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de LQYDEFPYT (SEQ ID NO: 64); o (B) se cumple al

menos una de las siguientes: (1) VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de X_{C1} ASQDIHRYLS (SEQ ID NO: 62), donde X_{C1} es K o R; (2) VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de $RX_{C2}X_{C3}$ RFVD (SEQ ID NO: 65), donde X_{C2} es cualquier aminoácido con una cadena lateral polar o cargada, y X_{C3} es V, I, E, o S; y (3) VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de LQYDEFPYT (SEQ ID NO: 64).

10. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 9, donde X_{C2} es Y, E, o H.

11. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este, que se une específicamente a CD47 que comprende una VL que comprende cuatro regiones marco de VL (VL FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VL (VL CDR1-3) en el siguiente orden de extremo N a extremo C: VL FR1-VL CDR1-VL FR2-VL CDR2-VL FR3-VL CDR3-VL FR4, donde VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de $RX_{C2}X_{C3}$ RFVD (SEQ ID NO: 65), donde X_{C2} es cualquier aminoácido con una cadena lateral polar o cargada, y X_{C3} es V, I, E, o S.

12. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 11, donde X_{C2} es Y, E, o H.

13. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende una región constante de cadena pesada que es una región constante humana.

14. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende una región constante de cadena ligera que se selecciona del grupo que consiste en una región constante kappa humana y una región constante lambda humana.

15. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión al antígeno de este.

16. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que está conjugado con un agente.

17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y un portador farmacéuticamente aceptable.

18. Un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

19. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 18.

20. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrarle al sujeto el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o la composición farmacéutica de la reivindicación 17.

21. Una célula aislada que comprende el polinucleótido de la reivindicación 18.

22. Un método para elaborar un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende (a) cultivar una célula aislada que comprende el polinucleótido de la reivindicación 18; y (b) aislar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este.