

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5 1. Un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable caracterizado porque comprende:

(i) una cadena pesada que comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende CDRH1: SYTMH (SEQ ID NO: 557); CDRH2: FISYDGNNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 558);
10 y CDRH3: TGWLGPFDY (SEQ ID NO: 559); y

(ii) una cadena liviana que comprende:

(a) un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende CDRL1: RASQSVGSSYLA (SEQ ID NO: 560); CDRL2: GAFSRAT (SEQ ID NO: 561); y CDRL3: QQYGSSPWT (SEQ ID NO:
15 562);

(b) un resto escindible (CM); y

(c) un resto enmascarador (MM),

donde la cadena liviana tiene la disposición estructural del extremo N-terminal al extremo C-terminal como
20 sigue: MM-CM-VL.

2. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el MM se selecciona del grupo que consiste en YV01, YV02, YV03, YV04, YV09, YV23, YV24, YV35, YV39, YV51, YV61, YV62, YV63,
25 YV64, YV65, y YV66.

3. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el CM es un sustrato para una proteasa seleccionada del grupo que consiste en MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP11, MMP13, 5 MMP14, MMP17, legumaina, matriptasa, y uPA.

4. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el CM se selecciona del grupo que consiste en 2001, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2011, 2012, 3001, 3006, 3007, 3008, 10 3009, 3011, y 3012.

5. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el MM es YV04, YV23, YV24, YV39, YV61, YV62, YV63, o YV64.

6. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de 15 conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el MM es YV39.

7. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el CM es 2001, 2011, o 2012.

8. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de 20 conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el CM es 2011.

9. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado 25 porque comprende:

(i) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 345; y

(ii) una cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID
5 NOs: 563, 564, y 565.

10. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque comprende:

(i) una cadena pesada que comprende la secuencia de
10 aminoácidos de la SEQ ID NO: 345; y

(ii) una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 564.

11. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque:

15 (i) la cadena pesada también comprende la secuencia del dominio constante de IgG1 humana de la SEQ ID NO: 350; y

(ii) la cadena liviana además comprende la secuencia del dominio constante de cadena liviana kappa humana de la SEQ ID NO: 346.

20 12. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque además comprende un segundo péptido ligador (LP2) como se describe en la presente, y donde el anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable tiene la disposición
25 estructural, desde el extremo N-terminal al extremo C-

terminal, MM-LP1-CM-LP2-VL o MM-LP2-CM-LP1-VL.

13. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el LP1 y el LP2 no son idénticos entre sí.

5 14. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque además comprende un espaciador, y que tiene la disposición estructural, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal, espaciador-MM-CM-VL.

10 15. El anticuerpo anti-CTLA humano activable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque además comprende un agente tóxico.

15 16. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el agente tóxico se conjuga con el anticuerpo activable por medio de un ligador escindible.

17. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque además comprende un resto detectable.

20 18. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el resto detectable es un agente de diagnóstico.

25 19. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18

y un portador.

20. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque comprende un agente terapéutico adicional.

5 21. Una molécula de ácido nucleico caracterizada porque codifica la cadena pesada y/o la cadena liviana del anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

10 22. Un vector caracterizado porque comprende la molécula de ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 21.

23. Un método para producir un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable, caracterizado porque comprende:

15 (i) cultivar una célula que comprenda el vector de conformidad con la reivindicación 22 en condiciones que produzcan la expresión del anticuerpo activable; y

 (ii) recuperar el anticuerpo activable.

20 24. Un método de reducción de la actividad de CTLA-4 en un sujeto que lo necesite, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19 o 20 al sujeto.

25 25. Un método para tratar, aliviar un síntoma o retrasar la progresión de un cáncer en un sujeto, caracterizado porque comprende administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19 o 20 al sujeto.

26. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el cáncer es un cáncer de vejiga, un
5 cáncer de hueso, cáncer de mama, un carcinoide, un cáncer de
cuello uterino, un cáncer de colon, un cáncer de endometrio,
un glioma, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer de hígado,
un cáncer de pulmón, un linfoma, un melanoma, un cáncer de
ovario, un cáncer de páncreas, un cáncer de próstata, un
10 cáncer renal, un sarcoma, un cáncer de piel, un cáncer de
estómago, un cáncer de testículos, un cáncer de tiroides, un
cáncer urogenital o un cáncer urotelial.

27. El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el cáncer es melanoma.

15

20

25