

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que se une específicamente al receptor de glucagón (GCGR) humano, que comprende:
 - 5 (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende GFTFTNHWLG (SEQ ID NO:1), una CDR2 de cadena pesada que comprende DIYPGGYYINYNEKFKG (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de cadena pesada que comprende HTNYGSDY (SEQ ID NO:3); y/o
 - (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQSIVDSYGNTFLE (SEQ ID NO:4), una CDR2 de cadena ligera que comprende KVSNRLS (SEQ ID NO:5) y una CDR3 de cadena ligera que
10 comprende FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6).
2. El anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende:
 - (a) una región variable de cadena pesada que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO.:25 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO.:26;
 - 15 (b) una región variable de cadena pesada que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO.:220 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO.:221.
3. El anticuerpo de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende:
 - (a) una región variable de cadena pesada que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con la
20 SEQ ID NO.:25 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO.:26;
 - (b) una región variable de cadena pesada que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO.:220 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO.:221.
- 25 4. El anticuerpo de la reivindicación 3, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 25 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 26.
5. El anticuerpo de la reivindicación 3, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 220 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 221.
- 30 6. Un anticuerpo que compite con un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 por la unión específica a GCGR.

7. El anticuerpo de la reivindicación 6, que comprende:
- (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:27; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:28, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:29; una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:30; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:31 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:32;
- (b) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:53; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:54, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:55; una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:56; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:31 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:32;
- (c) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:27; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:73, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:74; una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:75; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:76 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:77;
- (d) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:99; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:100, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:101; una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:102; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:103 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:104;
- (e) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:124; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:125, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:126; una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:127; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6;
- (f) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:146; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:147, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:148; una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:149; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6;
- (g) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:166; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:167, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:168; una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:169; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:170 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:171;
- (h) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:190; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:191, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:192;

una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:169; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:193; o

(i) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:190; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:205, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:206;

5 una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:207; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6.

8. El anticuerpo de la reivindicación 6, que comprende:

(a) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:51 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:52;

10 (b) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:71 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:72;

(c) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:97 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:98;

15 (d) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:122 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:123;

(e) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:144 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:145;

(f) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:164 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:165;

20 (g) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:188 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:189;

(h) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:203 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:204; o

25 (i) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:218 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:219.

9. Un anticuerpo que se une al mismo epítipo en GCGR que el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Un anticuerpo que se une a un epítipo en GCGR que se superpone con el epítipo en GCGR unido por el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

11. Un anticuerpo que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de un anticuerpo que se seleccionan del grupo que consiste en: 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4 y 14E9.
12. Un anticuerpo que comprende la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera de un anticuerpo que se selecciona del grupo que consiste en: Hz6B5, 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4 y 14E9.
13. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, el cual es un anticuerpo monoclonal.
14. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, el cual es un anticuerpo humanizado.
15. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, el cual es un anticuerpo humano.
16. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, el cual es un anticuerpo quimérico.
17. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, el cual es un anticuerpo biespecífico o multiespecífico.
18. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que es un fragmento de anticuerpo que comprende al menos un sitio de unión al antígeno.
19. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, el cual es un anticuerpo IgG.
20. El anticuerpo de la reivindicación 19, que es un anticuerpo IgG1, un anticuerpo IgG2 o un anticuerpo IgG4.
21. Un anticuerpo que se une específicamente a GCGR, que comprende una cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 234 y una cadena ligera con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 236.
22. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que está conjugado con un marcador detectable.
23. El anticuerpo de la reivindicación 22, donde el marcador detectable se selecciona del grupo que consiste en un radioisótopo, un quelante de metal, una enzima, un compuesto fluorescente, un compuesto bioluminiscente y un compuesto quimioluminiscente.
24. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que inhibe la señalización de GCGR en células que expresan GCGR.
25. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que inhibe la actividad de GCGR en una célula.
26. El anticuerpo de la reivindicación 24 o reivindicación 25, donde la señalización de GCGR o la actividad de GCGR está inducida por glucagón.

27. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que inhibe la actividad de cAMP.
28. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que:
reduce los niveles de glucosa en sangre;
- 5 (ii) aumenta el nivel de péptido C; y/o
(iii) aumenta el nivel de insulina.
29. El anticuerpo de la reivindicación 28, donde el nivel de péptido C se mide en una muestra de sangre, una muestra de suero, una muestra de plasma o una muestra pancreática.
30. El anticuerpo de la reivindicación 28, donde el nivel de insulina se mide en una muestra de sangre, una muestra de suero, una muestra de plasma o una muestra pancreática.
- 10 31. Una célula que comprende o produce el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.
32. Una composición que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.
33. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un portador farmacéuticamente aceptable.
34. Una molécula de polinucleótido que comprende un polinucleótido que codifica un anticuerpo
- 15 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.
35. Una molécula de polinucleótido que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido de la SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:235 o SEQ ID NO:236.
36. Un vector que comprende la molécula de polinucleótido de la reivindicación 34 o la reivindicación 35.
- 20 37. Una célula que comprende la molécula de polinucleótido de la reivindicación 35 o la reivindicación 36.
38. Una célula que comprende el vector de la reivindicación 36.
39. Un método de inhibición de la señalización de GCGR en una célula, el método comprende poner la célula en contacto con el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24 a 30.
- 25 40. El método de la reivindicación 39, donde la célula expresa GCGR humano.
41. El método de la reivindicación 37 o reivindicación 38, donde la señalización de GCGR está inducida por glucagón.
42. Un método para reducir o disminuir los niveles de glucosa en sangre en un sujeto, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de
- 30 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24 a 30.

43. Un método para aumentar el nivel de péptido C en la sangre de un sujeto, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24 a 30.
- 5 44. Un método para aumentar el nivel de insulina en la sangre de un sujeto, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24 a 30.
45. Un método para reducir o disminuir los niveles de glucosa en sangre y aumentar el nivel de péptido C en la sangre de un sujeto, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24 a 30.
- 10 46. El método de la reivindicación 43 o reivindicación 44, donde el nivel de péptido C se mide en una muestra de sangre, una muestra de suero, una muestra de plasma o una muestra pancreática.
47. Un método para tratar diabetes Tipo 1 en un sujeto, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24 a 30.
- 15 48. El método de la reivindicación 47, donde la diabetes tipo 1 es diabetes autoinmune latente del adulto (LADA).
49. Un método para tratar diabetes Tipo 2 en un sujeto, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24 a 30.
- 20 50. Un método para tratar hiperglicemia en un sujeto, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24 a 30.
51. Un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con una disfunción de células beta en un sujeto, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24 a 30.
- 25 52. Un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección defectuosa de células beta o síntoma de estos en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24 a 30.
53. El método de la reivindicación 51 o la reivindicación 52, en el que la enfermedad, trastorno o afección es diabetes Tipo 1.
- 30

54. El método de la reivindicación 51 o la reivindicación 52, en el que la enfermedad, trastorno o afección es diabetes Tipo 2.
55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 47 a 54, donde el tratamiento:
reduce los niveles de glucosa en sangre;
- 5 (ii) aumenta el nivel de péptido C en la sangre;
(ii) aumenta los niveles de péptido C en el páncreas;
(iv) reduce los niveles de glucosa en sangre y aumenta el péptido C en la sangre; y/o
(v) reduce los niveles de glucosa en sangre y aumenta el péptido C en el páncreas.
56. Un método para mejorar la función de las células beta en un sujeto, que comprende administrarle
10 al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24 a 30.
57. El método de la reivindicación 56, donde la mejora en la función de las células beta se indica por una reducción en la glucosa en sangre, un aumento en el péptido C y/o un aumento en la insulina.
58. El método de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 57, que comprende la administración de al
15 menos un agente terapéutico adicional al sujeto.
59. El método de la reivindicación 58, donde el al menos un agente terapéutico adicional es un fármaco contra diabetes o hiperglicemia.
60. El método de la reivindicación 59, donde el fármaco contra la diabetes o hiperglicemia es una
20 biguanida, una sulfonilurea, un derivado de meglitinida, un inhibidor de alfa-glucosidasa, una tiazolidindiona (TZD), un agonista del péptido 1 tipo glucagón (GLP-1), un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), un inhibidor del transportador 2 de glucosa de sodio selectivo (SGLT-2), insulina o un mimético de insulina, un amilinomimético, un secuestrante de ácido biliar y/o un agonista de dopamina.
61. El método de la reivindicación 58, donde el al menos un agente terapéutico adicional es un
25 fármaco contra la obesidad, un supresor del apetito o un fármaco de pérdida de peso.
62. El método de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 57, donde el sujeto recibe una dosificación diaria de insulina.
63. El método de la reivindicación 62, donde la dosificación diaria de insulina se reduce siguiendo la administración del anticuerpo.
- 30 64. El uso del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24 a 30 en la elaboración de un medicamento, donde el medicamento se usa para tratar diabetes.

65. El uso del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 24 a 30 en la elaboración de un medicamento, donde el medicamento se usa para mejorar la función de células beta.