

REIVINDICACIONES:

1. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une a un complejo de GARP y TGF- β 1 humano, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH), en donde:

el VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos YEWETVVVGDLMEYEY (SEQ ID N°: 13),

el VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos RIDPEDAGTKYAQKFQG (SEQ ID N°: 12), y

el VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos SYYID (SEQ ID N°: 4).

2. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende un dominio variable de la cadena liviana (VL), en donde:

el VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos QQYASVPVT (SEQ ID N°: 11),

el VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos GASRLKT (SEQ ID N°: 10) y

el VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos QASQSISSYLA (SEQ ID N°: 9).

3. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el dominio variable de la cadena pesada (VH) presenta una gran homología humana.

4. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE el dominio variable de la cadena liviana (VL) presenta una gran homología humana.

5. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADO PORQUE el dominio variable de la cadena

pesada (VH) es una variante humanizada, adaptada a la línea germinal o de afinidad de un dominio VH derivado de camélidos.

6. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 2-5, CARACTERIZADO PORQUE el dominio variable de la cadena liviana (VL) es una variante humanizada, adaptada a la línea germinal o de afinidad de un dominio VL derivado de camélidos.

7. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADO PORQUE el dominio variable de la cadena pesada (VH) comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 14 o una secuencia de aminoácidos que es por lo menos 90%, 95%, 97%, 98% o 99% idéntica a la misma.

8. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 2-7, CARACTERIZADO PORQUE el dominio variable de la cadena liviana (VL) comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 15 o una secuencia de aminoácidos que es por lo menos 90%, 95%, 97%, 98% o 99% idéntica a la misma.

9. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADO PORQUE el dominio variable de la cadena pesada (VH) comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 14 y el dominio variable de la cadena liviana (VL) comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 15.

10. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, CARACTERIZADO PORQUE comprende el dominio CH1, una región de bisagra, el dominio CH2 y/o el dominio CH3 de una IgG humana.

11. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE la IgG humana es la IgG1.

12. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 11,

CARACTERIZADO PORQUE la IgG humana es la IgG4.

13. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE la IgG4 humana comprende la sustitución S228P en el dominio CH3.

14. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, CARACTERIZADO PORQUE comprende por lo menos una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 16 o una secuencia de aminoácidos que es por lo menos 90%, 95%, 97%, 98% o 99% idéntica a la misma.

15. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE comprende por lo menos una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 17 o una secuencia de aminoácidos que es por lo menos 90%, 95%, 97%, 98% o 99% idéntica a la misma.

16. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, CARACTERIZADO PORQUE reacciona de manera cruzada con el complejo de GARP-TGF- β originario de cinomolgo.

17. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, CARACTERIZADO PORQUE se une al complejo de GARP y TGF- β 1 humano con gran afinidad.

18. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, CARACTERIZADO PORQUE dicho dominio VH y dominio VL cuando se evalúan como un Fab tienen una velocidad de disociación (k_{off}) para el complejo de GARP y TGF- β 1 menor que $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

19. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, CARACTERIZADO PORQUE dicho dominio VH y dominio VL cuando se evalúan como un Fab presentan una velocidad de disociación (k_{off}) para el complejo de GARP y TGF- β 1 en el rango de entre $1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ y $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

20. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, CARACTERIZADO PORQUE dicho dominio VH y dominio VL cuando se evalúan como un mAb tienen una K_D menor que $1,7 \times 10^{-9}$.

21. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, CARACTERIZADO PORQUE bloquea la liberación del TGF- β activo de las células T reguladoras.

22. Un polinucleótido aislado, CARACTERIZADO PORQUE codifica el dominio variable de la cadena pesada de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-21.

23. El polinucleótido aislado de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 18.

24. Un polinucleótido aislado, CARACTERIZADO PORQUE codifica el dominio variable de la cadena liviana de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-21.

25. El polinucleótido aislado de la reivindicación 24, CARACTERIZADO PORQUE comprende la secuencia de la SEQ ID N°: 19.

26. Un polinucleótido aislado, CARACTERIZADO PORQUE codifica el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-21.

27. Un vector de expresión, CARACTERIZADO PORQUE comprende el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 22-26 ligado operativamente a secuencias reguladoras que permiten la expresión del anticuerpo, un fragmento de unión al antígeno, un dominio variable de la cadena pesada o un dominio variable de la cadena liviana en una célula huésped o en un sistema de expresión libre de células.

28. Una célula huésped o sistema de expresión libre de células, CARACTERIZADA PORQUE contiene al vector de expresión de la reivindicación

27.

29. Un método para producir un anticuerpo recombinante o un fragmento de unión al antígeno del mismo, CARACTERIZADO PORQUE comprende cultivar la célula huésped o el sistema de expresión libre de células de la reivindicación 28 en condiciones que permitirán la expresión del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno y recuperar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno expresado.

30. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y por lo menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

31. Un método de tratamiento de un trastorno relacionado con el TGF- β en un sujeto que lo necesita, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30.

32. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto es un ser humano.

33. El método de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno relacionado con el TGF- β se selecciona del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, una infección crónica, cáncer, fibrosis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades neurodegenerativas.

34. El método de la reivindicación 33, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno relacionado con TGF- β es cáncer.

35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 31-34, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del

mismo se administra en combinación con otra terapia.

36. El método de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administra en combinación con un agente inmunoterapéutico, opcionalmente un anticuerpo inmunoestimulante o una vacuna contra tumores.

37. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE son para usar como un medicamento.

38. Un kit, CARACTERIZADO PORQUE comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.