

Reivindicaciones

1. Un anticuerpo monoclonal, que se une específicamente a CD47 y PD-L1, que comprende un sitio de unión para CD47 y al menos un sitio de unión para PD-L1.
- 5 2. Un anticuerpo según la reivindicación 1, caracterizado porque es un anticuerpo completo o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
3. Un anticuerpo según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende uno o dos sitios de unión para PD-L1.
4. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque
10 dicho sitio de unión para CD47 inhibe la interacción entre el receptor CD47 y el ligando SIRP, y /o dicho sitio de unión para PD-L1 inhibe la interacción de PD-L1 con el receptor PD-1.
5. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque
15 dicho sitio de unión para CD47 comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende las secuencias CDR1, CDR2, CDR3, **en donde CDR1** es una secuencia que es al menos un 80% homóloga a la secuencia seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 1 - 4, **en donde CDR2** es una secuencia que es al menos 80% homóloga a la secuencia seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 6 - 15, **en donde**
20 **CDR3** es una secuencia que es al menos 80% homóloga a la secuencia seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 17 - 20.
6. Un anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque
25 dicho sitio de unión para CD47 comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende secuencias de CDR1, CDR2, CDR3, **en donde CDR1** es una secuencia seleccionada del grupo que comprende las SEC ID NO: 1 - 4, **en donde CDR2** es una secuencia seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 6 - 15, **en donde CDR3** es una secuencia seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 17 - 20.

7. Un anticuerpo según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho sitio de unión para CD47 comprende un dominio variable de cadena pesada según la reivindicación 4, y un dominio variable de cadena ligera que comprende secuencias CDR1, CDR2, CDR3, **en donde CDR1** es una secuencia que es al menos 80% homóloga a la secuencia seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 22 - 34, **en donde CDR2** es una secuencia que es al menos 80% homóloga a la secuencia seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 36 a 48, **en donde CDR3** es una secuencia que es al menos 80% homóloga a la secuencia seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NO: 50 - 64.
8. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho sitio de unión para CD47 comprende un dominio variable de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 4, y un dominio variable de cadena ligera que comprende secuencias CDR1, CDR2, CDR3, **en donde CDR1** es una secuencia seleccionada del grupo que comprende las SEC ID NO: 22 - 34, **CDR2** es una secuencia seleccionada del grupo que comprende las SEC ID NO: 36 - 48, **CDR3** es una secuencia seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NO: 50 64.
9. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho sitio de unión para CD47 comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende secuencias que son al menos un 90% homólogas a las secuencias seleccionadas del grupo que comprende las SEC. ID NO: 66 - 88, y un dominio variable de cadena ligera que comprende secuencias que son al menos un 90% homólogas a las secuencias seleccionadas del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 89 - 106.
10. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho sitio de unión para CD47 comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende secuencias seleccionadas del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 66 - 88, y un dominio variable de cadena ligera que

comprende secuencias seleccionadas del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 89 – 106.

11. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho sitio de unión para PD-L1 comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende secuencias que son al menos un 80% homólogas a las siguientes secuencias: SEC. ID NO: 5, SEC. ID NO: 16 y SEC. ID NO: 21, y un dominio variable de cadena ligera que comprende secuencias que son al menos 80% homólogo a las siguientes secuencias: SEC. ID NO: 35, SEC. ID NO: 49 y SEC. ID NO: 65.
12. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho sitio de unión para PD-L1 comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende las siguientes secuencias: SEC. ID NO: 5, SEC. ID NO: 16 y SEC. ID NO: 21, y un dominio variable de cadena ligera que comprende las siguientes secuencias: SEC. ID NO: 35, SEC. ID NO: 49 y SEC. ID NO: 65.
13. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho sitio de unión para CD47 es Fab, scFv, scFab, o mono dominios VH or VHH aislados.
14. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho sitio de unión para PD-L1 es Fab, scFv, scFab, o mono dominios VH or VHH aislados.
15. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque estimula la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la fagocitosis mediada por macrófagos y/o la citotoxicidad mediada por células T hacia células cubiertas con CD47 y/o antígenos PD-L1.
16. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una porción Fc que comprende al menos una mutación o modificación que aumenta la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (*antibody-dependent cellular cytotoxicity* /ADCC) y/o la citotoxicidad

dependiente de complemento (*complement-dependent cytotoxicity* /CDC), en comparación con el mismo anticuerpo sin mutación o modificación.

17. Un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, destinado a ser utilizado como un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- 5 18. Un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, destinado a ser utilizado según la reivindicación 17, donde el cáncer se selecciona del (HNSCC) carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer cervical, cáncer de origen primario desconocido, glioblastoma, cáncer de esófago, cáncer de vejiga, TNBC (cáncer de mama triple negativo), CRC (cáncer colorrectal), carcinoma hepatocelular, melanoma, NSCLC 5 (cáncer de pulmón no de células pequeñas), cáncer de riñón, cáncer de ovario, MSI CCR (cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélite), leucemia (leucemia aguda o leucemia mieloblástica), linfoma, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, sarcoma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia 10 linfoblástica aguda de células T y células B cáncer de pulmón de células, leucemia mieloblástica aguda, linfoma de células B no Hodgkin refractario, linfoma folicular, linfoma de células B de zona marginal, linfoma difuso de células B grandes, cáncer de páncreas y síndrome mielodisplásico de mayor riesgo.
- 15 19. Un ácido nucleico que codifica un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16.
20. Un ácido nucleico según la reivindicación 18, en el que el ácido nucleico es AND.
21. Un vector de expresión que comprende un ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-19.
- 25 22. Un método para producir una célula huésped para preparar un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, que comprende la transformación de una célula con un vector de acuerdo con la reivindicación 20.

23. Una célula huésped para preparar un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-16; dicha célula huésped comprende un ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 18-19.
24. Un método para preparar un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende cultivar una célula huésped según la reivindicación 22 en un medio de crecimiento en condiciones suficientes para producir dicho anticuerpo, si es necesario, seguido de aislamiento y purificación del anticuerpo obtenido.
25. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno mediado por PD-L1 y CD47, comprendiendo dicha composición farmacéutica un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
26. Una composición farmacéutica según la reivindicación 24, destinada a usarse para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno mediado por PD-L1 y CD47, seleccionándose dicha enfermedad o trastorno del grupo que comprende: (HNSCC) carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer cervical , cáncer de origen primario desconocido, glioblastoma, cáncer de esófago, cáncer de vejiga, TNBC (cáncer de mama triple negativo), CRC (cáncer colorrectal), carcinoma hepatocelular, melanoma, NSCLC (cáncer de pulmón no de células pequeñas), cáncer de riñón, cáncer de ovario, MSI CCR (cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélite), leucemia (leucemia aguda o leucemia mieloblástica), linfoma, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, sarcoma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda de células T y células B cáncer de pulmón de células, leucemia mieloblástica aguda, linfoma de células B no Hodgkin refractario, linfoma folicular, linfoma de células B de zona marginal, linfoma difuso de células B grandes, cáncer de páncreas y síndrome mielodisplásico de mayor riesgo.