

REIVINDICACIONES (con marcas de corrección)

1. Una molécula biespecífica que comprende:

(A) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une PD-1 que comprende las seis CDR del Dominio de VH de SEQ ID NO:57 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:58; y

(B) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une CTLA-4 que comprende las seis CDR del Dominio de VH de SEQ ID NO:90 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:91;

en donde la molécula biespecífica es:

(i) un diacuerpo, el diacuerpo siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende dos, tres, cuatro o cinco cadenas de polipéptidos; o

(ii) una molécula de unión trivalente, la molécula de unión trivalente siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende tres, cuatro, cinco o más cadenas de polipéptidos.

2. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el Dominio Variable de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que une PD-1 comprende el Dominio de VH de SEQ ID NO:57 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:58.

3. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el Dominio Variable de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que une PD-1 comprende el Dominio de VH de SEQ ID NO:86 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:87.

4. La molécula biespecífica de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el Dominio Variable de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que une CTLA-4 comprende el Dominio de VH de SEQ ID NO:~~91~~90 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:91.

5. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones la 4, caracterizada porque la molécula comprende una Región de Fc.

6. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque la Región de Fc es una Región de Fc variante que comprende:

(A) una o más modificaciones de aminoácidos que reducen la afinidad de la Región de Fc variante para una FcγR; y/o

(B) una o más modificaciones de aminoácidos que intensifican la vida media en suero de la Región Fc variante.

7. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque la una o más modificaciones que reducen la afinidad de la Región de Fc variante para una FcγR comprenden la sustitución de L234A o L235A, o L234A y L235A, en donde la numeración es aquella del índice EU como en Kabat.

8. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque la una o más modificaciones que intensifican la vida media en suero de la Región de Fc variante comprenden la sustitución de M252Y; o M252Y y S254T; o M252Y y T256E; o M252Y, S254T y T256E; o K288D y H435K, en donde la numeración es aquella del índice EU como en Kabat.

9. La molécula biespecífica de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es un diacuerpo que comprende dos sitios de unión al epítipo que unen inmunoespecíficamente a un epítipo de PD-1 y dos sitios de unión al epítipo que unen inmunoespecíficamente a un epítipo de CTLA-4.

10. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es una molécula de unión trivalente que comprende dos sitios de unión al epítipo que unen inmunoespecífica a un epítipo de PD-1 y un sitio de unión al epítipo que une inmunoespecíficamente a un epítipo de CTLA-4.

11. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que obtiene pocos eventos adversos inmunes relacionados (irAE) ~~cuando se administra~~ aen un mono en relación con tales irAE obtenidos por ~~la administración de~~ un anticuerpo monoespecífico que une CTLA-4 en un mono.

12. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que obtiene pocos eventos adversos inmunes relacionados (irAE) ~~si se administra aen~~ un sujeto en necesidad de la misma en relación con tales irAE obtenidos ~~por la administración de~~ un anticuerpo monoespecífico que une CTLA-4 en un sujeto en necesidad de la misma.

13. Una molécula biespecífica que comprende una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:104**, una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:105**, una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:106**, y una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:107**.

14. Una molécula biespecífica que comprende dos cadenas de polipéptidos donde cada una comprende **SEQ ID NO:101**, y dos cadenas de polipéptidos donde cada una comprende **SEQ ID NO:100**.

15. Una molécula biespecífica que comprende una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:108**, una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:105**, una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:109**, y una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:107**.

16. Una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Una molécula biespecífica que comprende dos cadenas de polipéptidos donde cada una comprende el polipéptido de **SEQ ID NO:99**, y dos cadenas de polipéptidos donde cada una comprende el polipéptido de **SEQ ID NO:100**.

18. Una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica de la reivindicación 17 y un portador farmacéuticamente aceptable.

REIVINDICACIONES

1. Una molécula biespecífica que comprende:

(A) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une PD-1 que comprende las seis CDR del Dominio de VH de SEQ ID NO:57 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:58; y

(B) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une CTLA-4 que comprende las seis CDR del Dominio de VH de SEQ ID NO:90 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:91;

en donde la molécula biespecífica es:

(i) un diacuerpo, el diacuerpo siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende dos, tres, cuatro o cinco cadenas de polipéptidos; o

(ii) una molécula de unión trivalente, la molécula de unión trivalente siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende tres, cuatro, cinco o más cadenas de polipéptidos.

2. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el Dominio Variable de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que une PD-1 comprende el Dominio de VH de SEQ ID NO:57 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:58.

3. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el Dominio Variable de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que une PD-1 comprende el Dominio de VH de SEQ ID NO:86 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:87.

4. La molécula biespecífica de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el Dominio Variable de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que une CTLA-4 comprende el Dominio de VH de SEQ ID NO:90 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:91.

5. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones la 4, caracterizada porque la molécula comprende una Región de Fc.

6. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque la Región de Fc es una Región de Fc variante que comprende:

(A) una o más modificaciones de aminoácidos que reducen la afinidad de la Región de Fc variante para una FcγR; y/o

(B) una o más modificaciones de aminoácidos que intensifican la vida media en suero de la Región Fc variante.

7. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque la una o más modificaciones que reducen la afinidad de la Región de Fc variante para una FcγR comprenden la sustitución de L234A o L235A, o L234A y L235A, en donde la numeración es aquella del índice EU como en Kabat.

8. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque la una o más modificaciones que intensifican la vida media en suero de la Región de Fc variante comprenden la sustitución de M252Y; o M252Y y S254T; o M252Y y T256E; o M252Y, S254T y T256E; o K288D y H435K, en donde la numeración es aquella del índice EU como en Kabat.

9. La molécula biespecífica de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es un diacuerpo que comprende dos sitios de unión al epítipo que unen inmunoespecíficamente a un epítipo de PD-1 y dos sitios de unión al epítipo que unen inmunoespecíficamente a un epítipo de CTLA-4.

10. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es una molécula de unión trivalente que comprende dos sitios de unión al epítipo que unen inmunoespecífica a un epítipo de PD-1 y un sitio de unión al epítipo que une inmunoespecíficamente a un epítipo de CTLA-4.

11. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que obtiene pocos eventos adversos inmunes relacionados (irAE) en un mono en relación con tales irAE obtenidos por un anticuerpo monoespecífico que une CTLA-4 en un mono.

12. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que obtiene pocos eventos adversos inmunes relacionados (irAE) en un sujeto en necesidad de la misma en relación con tales irAE obtenidos un anticuerpo monoespecífico que une CTLA-4 en un sujeto en necesidad de la misma.

13. Una molécula biespecífica que comprende una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:104**, una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:105**, una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:106**, y una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:107**.

14. Una molécula biespecífica que comprende dos cadenas

de polipéptidos donde cada una comprende **SEQ ID NO:101**, y dos cadenas de polipéptidos donde cada una comprende **SEQ ID NO:100**.

15. Una molécula biespecífica que comprende una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:108**, una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:105**, una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:109**, y una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:107**.

16. Una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Una molécula biespecífica que comprende dos cadenas de polipéptidos donde cada una comprende el polipéptido de **SEQ ID NO:99**, y dos cadenas de polipéptidos donde cada una comprende el polipéptido de **SEQ ID NO:100**.

18. Una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica de la reivindicación 17 y un portador farmacéuticamente aceptable.