

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende:

5 a) un dominio variable de cadena pesada que comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y

b) un dominio variable de cadena ligera que comprende LCDR1, LCDR2 y LCDR3,

en el que:

10 - HCDR1 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 14,

- HCDR2 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 15 o SEQ ID NO: 16,

15 - HCDR3 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20,

- LCDR1 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 21,

20 - LCDR2 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 22, y

- LCDR3 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 23.

2. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que no se une específicamente a SIRPg humana.

3. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde

30 - HCDR1 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 14,

- HCDR2 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 16,

- HCDR3 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 20,

5 - LCDR1 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 21,

- LCDR2 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 22, y

10 - LCDR3 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 23.

4. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

15 - un dominio variable de cadena pesada que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 30, y

20 - un dominio variable de cadena ligera que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32 y SEQ ID NO: 33, en particular, que comprende:

25 - un dominio variable de cadena ligera que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 33, y

30 - un dominio variable de cadena pesada que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 30, en particular SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, y más particularmente SEQ ID NO: 30.

5. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende:

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
5 consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
24, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
31,

10 o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID
NO: 25, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
15 consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
32,

o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID
20 NO: 25, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
33,

o

25 - un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
26, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
30 32,

o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
26, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
5 consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
33,
o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
10 27, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
32,
o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
15 consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
27, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
20 33,
o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID
NO: 28, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
25 consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
32,
o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
30 consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID
NO: 28, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
33,

o

5 - un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
29, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:

10 32,

o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
29, y

15 - un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
33,

o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
20 consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID
NO: 30, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
32,

25 o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID
NO: 30, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
30 consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID
NO: 33.

6. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende:

- un dominio variable de cadena pesa que comprende o
5 consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO.
30; y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO.
33.

10

7. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende:

- un dominio variable de cadena pesa que comprende o
15 consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO.
30; y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO.
32.

20

8. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende:

- un dominio variable de cadena pesa que comprende o
25 consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO.
29; y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO.
32.

30

9. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es un anticuerpo monoclonal humanizado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en particular en donde el dominio constante de cadena ligera de anticuerpo se deriva de un dominio constante de cadena ligera kappa humana, más particularmente en donde el dominio constante de cadena ligera consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 35, y en donde el dominio constante de cadena pesada del anticuerpo se deriva de un dominio constante de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humana, en particular de un dominio constante de cadena pesada de IgG4 humana, más particularmente en donde el dominio constante de cadena pesada de anticuerpo consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 34.

10. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el dominio constante de cadena ligera del anticuerpo consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 35.

11. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el dominio constante de cadena pesada del anticuerpo se deriva de un dominio constante de cadena pesada de IgG4 humana.

12. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el dominio constante de cadena pesada del anticuerpo consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 34.

13. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende:

- una cadena pesada que comprende o consiste en la
5 secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 56, y
- una cadena ligera que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 57,
o
- una cadena pesada que comprende o consiste en la
10 secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 36, y
- una cadena ligera que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 43,
o
- una cadena pesada que comprende o consiste en la
15 secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 37, y
- una cadena ligera que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 44,
o
- una cadena pesada que comprende o consiste en la
20 secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 37, y
- una cadena ligera que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 45,
o
- una cadena pesada que comprende o consiste en la
25 secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 38, y
- una cadena ligera que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 44,
o
- una cadena pesada que comprende o consiste en la
30 secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 38, y
- una cadena ligera que comprende o consiste en la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 45,

o

- una cadena pesada que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 39, y

5 - una cadena ligera que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 44,

o

- una cadena pesada que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 39, y

10 - una cadena ligera que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 45,

o

- una cadena pesada que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 40, y

15 - una cadena ligera que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 44,

o

- una cadena pesada que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 40, y

20 - una cadena ligera que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 45,

o

- una cadena pesada que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 41, y

25 - una cadena ligera que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 44,

o

- una cadena pesada que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 41, y

30 - una cadena ligera que comprende o consiste en la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 45,

o

- una cadena pesada que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y

- una cadena ligera que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44,

o

- una cadena pesada que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y

- una cadena ligera que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45.

14. El anticuerpo anti-SIRPa humana o fragmento de unión a antígeno del mismo, de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que se une específicamente a un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3 y al menos otro péptido que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6; en particular que se une a los péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6; y/o

que se une específicamente a un epítipo conformacional que comprende al menos dos péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 y secuencia de aminoácidos SIR; o a un epítipo conformacional que consiste en SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72 o que consiste en SEQ ID NO: 73; secuencia de aminoácidos SIR y SEQ ID NO: 72.

30

15. El anticuerpo anti-SIRPa humana o fragmento de unión

a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo son un antagonista de SIRPa e inhiben la unión de SIRPa humana a CD47 humana.

5

16. El anticuerpo anti-SIRPa humana o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que no se une específicamente a células T humanas, en particular a células T CD3+.

10

17. El anticuerpo anti-SIRPa humana o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que no inhibe la proliferación de células T humanas.

15

18. El anticuerpo anti-SIRPa humana o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que no inhibe la unión de CD47 humana a SIRPg humana.

20

19. Una composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

20. Un producto de combinación que comprende:

- un anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y

30

- un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo

que consiste en agentes quimioterapéuticos, agentes de radioterapia, agentes inmunoterapéuticos, agentes de terapia celular, antibióticos y probióticos; en particular, agentes inmunoterapéuticos seleccionados del grupo que consiste en un
5 bloqueador del punto de control o un activador de células inmunológicas adaptativas, particularmente seleccionado del grupo que consiste en anti-PDL1, anti-PD1, anti-CTLA4, anti-CD137, anti-CD2, anti-CD28, anti-CD40, anti-HVEM, anti-BTLA, anti-CD160, anti-TIGIT, anti-TIM-1/3, anti-LAG-3, anti-2B4 y
10 anti-OX40, agonista anti-CD40, CD40-L, agonistas de TLR, anti-ICOS, ICOS-L y agonistas de receptores de células B.

21. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo de
15 acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

22. Un vector que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 21.