

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento el cáncer en un paciente humano que lo necesite, que comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-CD38 que tiene CDR1 de cadena pesada (HCDR1), HCDR2, HCDR3, CDR1 de cadena ligera (LCDR1), LCDR2 y LCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 15-20, respectivamente, y un anticuerpo anti-TGF- β o un fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 5-10, respectivamente.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-CD38 comprende un dominio variable de cadena pesada (V_H) y un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente; y en donde el anticuerpo anti-TGF- β comprende un V_H y un V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y 4, respectivamente.
3. El método de la reivindicación 2, en donde el anticuerpo anti-CD38 tiene una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC) que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 y 12, respectivamente; y en donde el anticuerpo anti-TGF- β tiene una HC y una LC que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y 2, respectivamente.
4. Un método de tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesite, que comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-CD38 y un anticuerpo anti-TGF- β o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
5. El método de la reivindicación 4, en donde el anticuerpo anti-CD38:
 - a) tiene HCDR1-3 y LCDR1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 15-20, respectivamente;
 - b) tiene un dominio variable de cadena pesada (V_H) y un dominio variable de

cadena ligera (V_L) que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente; o

c) tiene una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC) que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 y 12, respectivamente.

6. El método de la reivindicación 4, en donde el anticuerpo anti-TGF- β :

a) tiene HCDR 1-3 y LCDR 1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 5-10, respectivamente;

b) tiene un V_H y un V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y 4, respectivamente; o

c) tiene una HC y una LC que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y 2, respectivamente.

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, y 4-6, donde el anticuerpo anti-CD38 comprende una región Fc de IgG₁ humana y el anticuerpo anti-TGF- β comprende una región Fc de IgG₄ humana.

8. Un método de tratamiento del mieloma múltiple en un paciente humano que lo necesite, que comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-CD38 que comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada (V_H) de SEQ ID NO: 13 y una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera (V_L) de SEQ ID NO: 14, y un anticuerpo anti-TGF- β que comprende una secuencia de aminoácidos V_H de SEQ ID NO: 3 y una secuencia de aminoácidos V_L de SEQ ID NO: 4.

9. Un método de tratamiento del mieloma múltiple en un paciente humano que lo necesite, que comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-CD38 que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada (HC) de SEQ ID NO: 11 y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 12, y un anticuerpo anti-TGF- β que comprende una secuencia de aminoácidos de HC de SEQ ID NO: 1 y una secuencia de aminoácidos de LC de SEQ ID NO: 2.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo anti-CD38 y el anticuerpo o fragmento anti-TGF- β se administran al paciente de forma secuencial.

11. Un anticuerpo anti-CD38 para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesite combinado con un anticuerpo anti-TGF- β .

12. El uso de un anticuerpo anti-CD38 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesite combinado con un anticuerpo anti-TGF- β .

13. El anticuerpo para el uso según la reivindicación 11, o el uso de la reivindicación 12, en donde el anticuerpo anti-CD38

- a) tiene HCDR1-3 y LCDR1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 15-20, respectivamente;
- b) tiene un V_H y un V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente; o
- c) tiene una HC y una LC que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 y 12, respectivamente.

14. Un anticuerpo anti-TGF- β para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesite combinado con un anticuerpo anti-CD38.

15. El uso de un anticuerpo anti-TGF- β para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesite combinado con un anticuerpo anti-CD38.

16. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 14, o el uso de la reivindicación 15, en donde el anticuerpo anti-TGF- β

- a) tiene HCDR1-3 y LCDR1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de

SEQ ID NO: 5-10, respectivamente;

b) tiene un V_H y un V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y 4, respectivamente; o

c) tiene una HC y una LC que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y 2, respectivamente.

17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, el anticuerpo para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 11, 13, 14 y 16, o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 12, 13, 15 y 16, en donde el cáncer es CD38 positivo.

18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, el anticuerpo para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 11, 13, 14 y 16, o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 12, 13, 15 y 16, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, linfoma difuso de células B grandes, linfoma periférico de células T, leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, melanoma, glioblastoma, cáncer de pulmón, carcinoma cutáneo de células escamosas, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer urotelial y carcinoma de células renales.

19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, el anticuerpo para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 11, 13, 14 y 16, o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 12, 13, 15 y 16, en donde el cáncer es un tumor maligno hematológico.

20. El método, el anticuerpo para su uso, o el uso de la reivindicación 19, en donde el cáncer es mieloma múltiple.

21. El método, el anticuerpo para su uso o el uso de la reivindicación 20, en donde

el tratamiento da como resultado menos destrucción ósea que el tratamiento con el anticuerpo anti-CD38 solo.

22. El método, el anticuerpo para su uso o el uso de la reivindicación 20, en donde el tratamiento mejora la curación ósea.

23. El método, el anticuerpo para su uso o el uso de la reivindicación 20, en donde el tratamiento comprende adicionalmente dexametasona.

24. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, el anticuerpo para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 11, 13, 14 y 16, o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 12, 13, 15 y 16, en donde el cáncer es refractario al tratamiento con Ab2 o daratumumab, o refractario tanto al tratamiento con Ab2 como al tratamiento con daratumumab.

25. Un artículo de fabricación que comprende un anticuerpo anti-CD38 y un anticuerpo anti-TGF- β , en donde dicho artículo de fabricación es adecuado para el tratamiento de cáncer en un paciente que lo necesite en un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

26. El artículo de fabricación de la reivindicación 25, donde el anticuerpo anti-CD38

a) tiene HCDR1-3 y LCDR1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 15-20, respectivamente;

b) tiene un V_H y un V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente; o

c) tiene una HC y una LC que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 y 12, respectivamente; y

en donde el anticuerpo anti-TGF- β

a) tiene HCDR1-3 y LCDR1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 5-10, respectivamente;

b) tiene un V_H y un V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y 4, respectivamente; o

c) tiene una HC y una LC que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y 2, respectivamente.