

REIVINDICACIONES

1. Anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión a antígeno que se une específicamente a la proteína 1 de muerte celular programada (PD1) y un segundo dominio de unión a antígeno que se une específicamente al gen 3 de activación linfocitaria (LAG3), en el que:
dicho primer dominio de unión a antígeno que se une específicamente a PD1 comprende un dominio VH que comprende:
 - (i) RHV-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 1,
 - (ii) RHV-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 2, y
 - (iii) RHV-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 3, y un dominio VL que comprende:
 - (i) RHV-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 4,
 - (ii) RHV-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 5 y
 - (iii) RHV-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 6, y
 el segundo dominio de unión a antígeno que se une específicamente a LAG3 comprende un dominio VH que comprende:
 - (i) RHV-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 14,
 - (ii) RHV-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 15, y
 - (iii) RHV-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 16; y un dominio VL que comprende:
 - (i) RHV-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 17,
 - (ii) RHV-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 18, y
 - (iii) RHV-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 19.
2. Anticuerpo biespecífico según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un dominio Fc que es una IgG, en particular un dominio Fc de IgG₁ o un dominio Fc de IgG₄.
3. Anticuerpo biespecífico según la reivindicación 1 o 2, en el que el primer dominio de unión a antígeno que se une específicamente a PD1 comprende:

- (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 7 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 8, o
 - (b) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 9 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 10, o
 - (c) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 9 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 11, o
 - (d) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 9 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 12, o
 - (e) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 9 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 13.
4. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el primer dominio de unión a antígeno que se une específicamente a PD1 comprende un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 9 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 10.
5. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el segundo dominio de unión a antígeno que se une específicamente a LAG3 comprende:
un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 20 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 21.
6. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que: el primer dominio de unión a antígeno que se une específicamente a PD1 comprende un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 9 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 10

y el segundo dominio de unión a antígeno que se une específicamente a LAG3 comprende un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 20 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 21.

7. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un dominio Fc de la subclase IgG1 humana con las mutaciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice EU de Kabat).
8. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un dominio Fc que comprende una modificación estimuladora de la asociación de la primera y la segunda subunidades del dominio Fc.
9. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la primera subunidad del dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos S354C y T366W (numeración según el índice EU de Kabat) y la segunda subunidad del dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos Y349C, T366S y Y407V (numeración según el índice EU de Kabat).
10. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un dominio Fc, un primer fragmento Fab que comprende el dominio de unión a antígeno que se une específicamente a PD1 y un segundo fragmento Fab que comprende el dominio de unión a antígeno que se une específicamente a LAG3.
11. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que en uno de los fragmentos Fab, los dominios variables VL y VH se sustituyen uno por otro de manera que el dominio VH es parte de la cadena ligera y el dominio VL es parte de la cadena pesada.

12. Anticuerpo biespecífico según la reivindicación 10 u 11, en el que el primer fragmento Fab que comprende el dominio de unión a antígeno que se une específicamente a PD1, los dominios variables VL y VH se sustituyen uno por el otro.
13. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un fragmento Fab en el que en el dominio constante CL, el aminoácido en la posición 124 se sustituye independientemente por lisina (K), arginina (R) o histidina (H) (numeración según el índice EU de Kabat) y en el que en el dominio constante CH1, los aminoácidos en las posiciones 147 y 213 se sustituyen independientemente por ácido glutámico (E) o ácido aspártico (D) (numeración según el índice EU de Kabat).
14. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que en el segundo fragmento Fab que comprende el dominio de unión a antígeno que se une específicamente a LAG3, en el dominio constante CL, el aminoácido en la posición 124 se sustituye independientemente por lisina (K), arginina (R) o histidina (H) (numeración según el índice EU de Kabat) y en el que en el dominio constante CH1, los aminoácidos en las posiciones 147 y 213 se sustituyen independientemente por ácido glutámico (E) o ácido aspártico (D) (numeración según el índice EU de Kabat).
15. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende una primera cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 96, una primera cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 98, una segunda cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 100, y una segunda cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 101.

- 16.** Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un segundo fragmento Fab que comprende el dominio de unión a antígeno que se une específicamente a LAG3 que se encuentra fusionado con el extremo C-terminal del dominio Fc.
- 17.** Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o 16, que comprende una primera cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 96, una primera cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 98, una segunda cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 144, y una segunda cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 101.
- 18.** Polinucleótido codificante del anticuerpo biespecífico según cualquiera las reivindicaciones 1 a 17.
- 19.** Célula huésped procariótica o eucariótica que comprende el polinucleótido según la reivindicación 18.
- 20.** Método para producir el anticuerpo biespecífico según las reivindicaciones 1 a 17, que comprende cultivar la célula huésped según la reivindicación 19 bajo condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo biespecífico y recuperar el anticuerpo biespecífico a partir del cultivo.
- 21.** Composición farmacéutica que comprende el anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.