

Reivindicaciones

Se reivindica lo siguiente:

1. Una proteína de unión al antígeno que se une específicamente a un complejo HLA-A2:péptido del carcinoma de células escamosas esofágico 1 de Nueva York (péptido de NY-ESO-1) en al menos un aminoácido que corresponde a un aminoácido que se selecciona del grupo que consiste en M160, W161 y Q164 de la SEQ ID NO: 271.
2. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión al antígeno aislada se une específicamente a un epítipo conformacional del polipéptido del NY-ESO-1 presentado por HLA-A2.
3. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 1 o 2, en donde dicho al menos un aminoácido es al menos dos aminoácidos.
4. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 3, en donde dicho al menos un aminoácido es tres aminoácidos.
5. Una proteína de unión al antígeno que se une específicamente a un complejo HLA-A2:péptido de NY-ESO-1 157-165, en donde dicha proteína de unión al antígeno aislada interactúa con los aminoácidos M160, W161 y Q164 de dicho péptido de NY-ESO-1 157-165 como se determina mediante cristalografía de rayos X a una resolución de 4.0 Å o mayor.
6. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 5, en donde dicha resolución es 3.5 Å o mayor.
7. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 6, en donde dicha resolución es 3.3 Å o mayor.
8. Una proteína de unión al antígeno que se une específicamente a un complejo de HLA-A2:péptido de NY-ESO-1 157-165, pero no se une específicamente a uno o más péptidos fuera de la diana que se seleccionan del grupo que consiste en BCL9L 1351-1359 (SEQ ID NO: 273), GRID1 7-15 (SEQ ID NO: 274), ZDHHC1 376-384 (SEQ ID NO: 276), ITCH 807-815 (SEQ ID NO: 277) y URB1 1853-1861 (SEQ ID NO: 280), en donde la relación de i) dicha proteína de unión al antígeno que se une a las células pulsadas con dicho uno o más péptidos fuera de la diana y ii) células sin pulsar es menor que alrededor de nueve.
9. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 8, en donde dicha relación es menor que alrededor de 8.
10. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 9, en donde dicha relación es menor que alrededor de 7.
11. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 10, en donde dicha relación es menor que alrededor de 6.
12. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 11, en donde dicha relación es menor

que alrededor de 5.

13. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 12, en donde dicha relación es menor que alrededor de 4.

14. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 13, en donde dicha relación es menor que alrededor de 3.

15. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 14, en donde dicha relación es menor que alrededor de 2.

16. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde dicha proteína de unión al antígeno se une a un complejo HLA-A2:péptido de NY-ESO-1 157-165 monomérico con una constante de equilibrio de disociación (K_D) de unión de menos de alrededor de 1 nM según se mide en un ensayo de resonancia de plasmones superficiales a 25 °C.

17. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde dicho péptido de NY-ESO-1 comprende la secuencia de aminoácidos de SLLMWITQC (SEQ ID NO: 269) o SLLMWITQV (SEQ ID NO: 291).

18. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde la proteína de unión al antígeno es un anticuerpo de longitud completa, un Fab, un Fab', un (Fab')₂, un Fv, un Fv de cadena simple (scFv), una construcción de cuerpo T o un receptor de antígeno quimérico (CAR).

19. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 19, en donde la proteína de unión al antígeno es un CAR.

20. El CAR de la reivindicación 19, en donde el CAR comprende una región variable de cadena pesada (LCVR), una región variable de cadena ligera (LCVR), una región bisagra, un dominio transmembrana, un dominio coestimulador y un dominio de señalización.

21. El CAR de la reivindicación 20, en donde el dominio coestimulador es un dominio coestimulador 4-1BB.

22. El CAR de la reivindicación 20, en donde el dominio coestimulador es un dominio coestimulador CD28.

23. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde la proteína de unión al antígeno es un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento de unión al antígeno de este.

24. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de cualquiera de las secuencias de la región variable de cadena pesada (HCVR) enumeradas en la Tabla 1 y tres CDR de cadena ligera

(LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de cualquiera de las secuencias de región variable de cadena ligera (LCVR) enumeradas en la Tabla 1.

25. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 24, en donde dichas secuencias de la HCVR se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2, 22, 42, 142 y 250.
- 5 26. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 24, en donde dichas secuencias de la LCVR se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10, 30, 50, 150 y 260.
27. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 24, en donde dichas secuencias de HCVR/LCVR se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 42/50, 62/70, 82/90, 102/110, 122/130, 142/150, 162/170, 180/186, 196/203, 211/219, 230/238 y 250/258.
- 10 28. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 24, en donde dichas secuencias de HCVR/LCVR se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 42/50, 142/150 y 250/258.
29. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, que comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que
15 consiste en las secuencias de la HCVR enumeradas en la Tabla 1.
30. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 29, en donde dichas secuencias de la HCVR se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2, 22, 42, 142 y 250.
31. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, que comprende una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que
20 consiste en las secuencias de la LCVR enumeradas en la Tabla 1.
32. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 31, en donde dichas secuencias de la LCVR se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10, 30, 50, 150 y 260.
33. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende: (a) una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo
25 que consiste en las secuencias de la HCVR enumeradas en la Tabla 1 y (b) una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las secuencias de la LCVR enumeradas en la Tabla 1.
34. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 33, en donde dichas secuencias de HCVR/LCVR se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 42/50, 62/70,
30 82/90, 102/110, 122/130, 142/150, 162/170, 180/186, 196/203, 211/219, 230/238 y 250/258.
35. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 34, en donde dichas secuencias de HCVR/LCVR se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 42/50, 142/150 y 250/258.
36. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, que

comprende:

- (a) un dominio de la HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, 24, 44, 64, 84, 104, 124, 144, 164, 213, 232 y 252;
 - (b) un dominio de la HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo
5 que consiste en las SEQ ID NO: 6, 26, 46, 66, 86, 106, 126, 146, 166, 182, 199, 215, 234 y 254;
 - (c) un dominio de la HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 8, 28, 48, 68, 88, 108, 128, 148, 168, 184, 201, 217, 236 y 256;
 - (d) un dominio de la LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 12, 32, 52, 72, 92, 112, 132, 152, 172, 188, 221, 240 y 260;
 - (e) un dominio de la LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo
10 que consiste en las SEQ ID NO: 14, 34, 54, 74, 94, 114, 134, 154, 174, 242 y 262; y
 - (f) un dominio de la LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 16, 36, 56, 76, 96, 116, 136, 156, 190, 205, 224, 244 y 264.
37. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 y 36, en donde
15 dicha proteína de unión al antígeno comprende una HCVR que comprende al menos un 80 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de la HCVR enumerada en la Tabla 1.
38. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 37, en donde dicha proteína de unión al antígeno comprende una HCVR que comprende al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de la HCVR enumerada en la Tabla 1.
- 20 39. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 38, en donde dicha proteína de unión al antígeno aislada comprende una HCVR que comprende al menos un 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de la HCVR enumerada en la Tabla 1.
40. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 y 36-39, en donde dicha proteína de unión al antígeno comprende una LCVR que comprende al menos un 80
25 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de la LCVR enumerada en la Tabla 1.
41. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 40, en donde dicha proteína de unión al antígeno aislada comprende una LCVR que comprende al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de la LCVR enumerada en la Tabla 1.
42. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 38, en donde dicha proteína de unión
30 al antígeno comprende una LCVR que comprende al menos un 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de la LCVR enumerada en la Tabla 1.
43. Una proteína de unión al antígeno que compite por unión con una proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-42.
44. Una proteína de unión al antígeno que se une al mismo epítipo que una proteína de unión

al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-42.

45. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-44 que comprende un resto detectable.

5 46. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión al antígeno que se une a HLA-A2:NY-ESO-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

47. Una molécula de polinucleótido aislada que comprende una secuencia de polinucleótido que codifica una HCVR de una proteína de unión al antígeno como se establece en cualquiera de las reivindicaciones 1-45.

10 48. Una molécula de polinucleótido aislada que comprende una secuencia de polinucleótido que codifica una LCVR de una proteína de unión al antígeno como se establece en cualquiera de las reivindicaciones 1-45.

49. Un vector que comprende la molécula de polinucleótido de la reivindicación 47 o 48.

15 50. Una célula que expresa la molécula de polinucleótido de la reivindicación 47 o 48, o el vector de la reivindicación 49.

51. Un método para tratar un sujeto que tiene una enfermedad o un trastorno asociado con NY-ESO-1 que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de unión al antígeno asociada como se establece en cualquiera de las reivindicaciones 1-45 o la composición farmacéutica de la reivindicación 46 o la célula de la reivindicación 50, tratando así al
20 sujeto.

52. El método de la reivindicación 51, en donde la enfermedad o el trastorno asociado con NY-ESO-1 es un cáncer asociado con NY-ESO-1.

53. El método de la reivindicación 52, en donde el cáncer asociado con NY-ESO se selecciona del grupo que consiste en: un liposarcoma, un neuroblastoma, un mieloma, un melanoma metastásico, un sarcoma sinovial, un cáncer de vejiga, un cáncer del esófago, un cáncer hepatocelular, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer de pulmón no microcítico, un cáncer de ovario, un cáncer de próstata, un cáncer de mama, tumor astrocítico, glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico, tumor cerebral, cáncer de trompas de Falopio, cáncer epitelial de ovario, cáncer de cavidad peritoneal primario, tumores sólidos avanzados, sarcoma de tejido blando,
25 melanoma, un sarcoma, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, sarcoma sinovial, tumores sólidos metastásicos, cáncer de esófago, rhabdomyosarcoma, mixoide avanzado, liposarcoma de célula redonda, melanoma metastásico o cáncer de pulmón no microcítico recurrente.

54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 51-53, en donde la proteína de unión al

antígeno se administra al sujeto junto con un segundo agente terapéutico.

55. El método de la reivindicación 54, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de PD-1, un inhibidor de CTLA-4, un anticuerpo para un antígeno específico para el tumor, un anticuerpo para un antígeno de célula infectada por virus, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de CD20, un anticuerpo biespecífico contra CD20 y CD3, un complemento alimenticio tal como un antioxidante, un antagonista del VEGF, un agente quimioterapéutico, un agente citotóxico, cirugía, radiación, un AINE, un corticosteroide, y cualquier otra terapia útil para mejorar al menos un síntoma asociado con la enfermedad o el trastorno.

56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 51-55, en donde la proteína de unión al antígeno se administra por vía subcutánea, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal, oral, intramuscular o intracraneal.

57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 51-56, en donde la proteína de unión al antígeno se administra en una dosis de alrededor de 0.1 mg/kg de peso corporal a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal del sujeto.

58. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde el CAR comprende un dominio de unión extracelular que se une específicamente a un epítipo conformacional de un péptido del carcinoma de células escamosas esofágico 1 de Nueva York (péptido de NY-ESO-1) presentado por HLA-A2, un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular.

59. La molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 58, en donde el dominio de unión extracelular es una proteína de unión al antígeno anti-HLA-A2:NY-ESO-1.

60. La molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 59, en donde la proteína de unión al antígeno comprende tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de cualquiera de las secuencias de la región variable de cadena pesada (HCVR) enumeradas en la Tabla 1 y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de cualquiera de las secuencias de región variable de cadena ligera (LCVR) enumeradas en la Tabla 1.

61. La molécula de ácido nucleico aislada de cualquiera de las reivindicaciones 58-60, en donde la proteína de unión al antígeno comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las secuencias de la HCVR enumeradas en la Tabla 1.

62. La molécula de ácido nucleico aislada de cualquiera de las reivindicaciones 58-61, en donde la proteína de unión al antígeno comprende una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las secuencias de la LCVR enumeradas

en la Tabla 1.

63. La molécula de ácido nucleico aislada de cualquiera de las reivindicaciones 58-62, en donde la proteína de unión al antígeno comprende (a) una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las secuencias de la HCVR enumeradas en la Tabla 1 y (b) una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las secuencias de la LCVR enumeradas en la Tabla 1.

64. La molécula de ácido nucleico aislada de cualquiera de las reivindicaciones 58-63, en donde la proteína de unión al antígeno comprende

(a) un dominio de la HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, 24, 44, 64, 84, 104, 124, 144, 164, 213, 232 y 252;

(b) un dominio de la HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 6, 26, 46, 66, 86, 106, 126, 146, 166, 182, 199, 215, 234 y 254;

(c) un dominio de la HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 8, 28, 48, 68, 88, 108, 128, 148, 168, 184, 201, 217, 236 y 256;

(d) un dominio de la LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 12, 32, 52, 72, 92, 112, 132, 152, 172, 188, 221, 240 y 260;

(e) un dominio de la LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 14, 34, 54, 74, 94, 114, 134, 154, 174, 242 y 262; y

(f) un dominio de la LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 16, 36, 56, 76, 96, 116, 136, 156, 190, 205, 224, 244 y 264.

65. La molécula de ácido nucleico aislada de cualquiera de las reivindicaciones 58-64, en donde la proteína de unión al antígeno comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 42/50, 62/70, 82/90, 102/110, 122/130, 142/150, 162/170, 180/186, 196/203, 211/219, 230/238 y 250/258.

66. La molécula de ácido nucleico aislada de cualquiera de las reivindicaciones 58-65, en donde la proteína de unión al antígeno comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 42/50, 142/150 y 250/258.

67. La molécula de ácido nucleico aislada de cualquiera de las reivindicaciones 58-66, que comprende cualquiera de las secuencias enumeradas en la Tabla 2.

68. La molécula de ácido nucleico aislada de cualquiera de las reivindicaciones 58-67, en donde la proteína de unión al antígeno es un scFv.

69. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico aislada de cualquiera de las reivindicaciones 58-68.

70. Una célula efectora inmune aislada que comprende la molécula de ácido nucleico aislada de cualquiera de las reivindicaciones 58-68 o el vector de la reivindicación 69.

71. La célula efectora inmune aislada de la reivindicación 70, que es un cuerpo T.

5 72. La célula efectora inmune aislada de la reivindicación 70 o 71, en donde dicha célula expresa dicho CAR.

73. Un método para tratar un sujeto que tiene una enfermedad o un trastorno asociado con NY-ESO-1, que comprende administrar al sujeto la célula efectora inmune de cualquiera de las reivindicaciones 70-72.

10 74. El método de la reivindicación 73, en donde la enfermedad o el trastorno asociado con NY-ESO-1 es cáncer asociado con NY-ESO-1.

75. El método de la reivindicación 73 o 74, en donde la proteína de unión al antígeno se administra al sujeto junto con un segundo agente terapéutico.

15

20

25

30