

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que se une a IL2RB, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende:
 - (a) una secuencia de CDR1 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de
5 SEQ ID NO: 1-3; y/o
 - (b) una secuencia de CDR2 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de
SEQ ID NO: 4-6; y/o
 - (c) una secuencia de CDR3 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de
SEQ ID NO: 7-10.
- 10 2. El anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende:
 - (a) una secuencia de CDR1 que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 1-3; y/o
 - (b) una secuencia de CDR2 que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 4-6; y/o
 - (c) una secuencia de CDR3 que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 7-10.
- 15 3. El anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, que comprende:
 - (a) una secuencia de CDR1 que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 1-3; y
 - (b) una secuencia de CDR2 que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 4-6; y
 - (c) una secuencia de CDR3 que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 7-10.
- 20 4. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende:
 - (a) una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 1, una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO:
4 y una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 7; o
 - (b) una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 1, una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO:
4 y una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 8; o
 - (c) una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 2, una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO:
5 y una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 9; o
 - 25 (d) una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 3, una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO:
6 y una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 10.
- 30 5. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende una
región variable de cadena pesada que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia a
cualquiera de SEQ ID NO: 11-14.
6. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende una
secuencia de región variable de cadena pesada seleccionada de SEQ ID NO: 11-14.
7. Un anticuerpo que se une a IL2RB, que comprende una región variable de
cadena pesada que comprende:
 - (a) una secuencia de CDR1 que comprende la fórmula:
35 G G S I S S S X1 W (SEQ ID NO: 26)

donde X1 es D o N;

- (b) una secuencia de CDR2 que comprende la fórmula:

I X2 H S G S T (SEQ ID NO: 27)

donde X2 es D o S; y

- 5 (c) una secuencia de CDR3 que comprende la fórmula:

X3 R G X4 W E L X5 D A F D I (SEQ ID NO: 28)

donde X3 es G o A;

X4 es S o Q; y

X5 es S o T.

- 10 8. Un anticuerpo que se une a IL2RB, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende:

- (a) una secuencia de CDR1 que comprende la fórmula:

G F T F S X1 Y G (SEQ ID NO: 29)

donde X1 es S o T;

- 15 (b) una secuencia de CDR2 que comprende la fórmula:

I S Y D G S N X2 (SEQ ID NO: 30)

donde X2 es K o R; y

- (c) una secuencia de CDR3 que comprende la fórmula:

A R D L D Y D X3 L T G D P V G G F D I (SEQ ID NO: 31)

- 20 donde X3 es V o I.

9. Un anticuerpo que se une a IL2RG, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende:

- (a) una secuencia de CDR1 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de SEQ ID NO: 15-16; y/o

- 25 (b) una secuencia de CDR2 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de SEQ ID NO: 17-19; y/o

- (c) una secuencia de CDR3 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de SEQ ID NO: 20-21.

10. El anticuerpo de la reivindicación 9, que comprende:

- 30 (a) una secuencia de CDR1 que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 15-16; y/o
(b) una secuencia de CDR2 que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 17-19; y/o
(c) una secuencia de CDR3 que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 20-21.

11. El anticuerpo de la reivindicación 9 o 10, que comprende:

- (a) una secuencia de CDR1 que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 15-16; y
35 (b) una secuencia de CDR2 que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 17-19; y

(c) una secuencia de CDR3 que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 20-21.

12. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 9-11, que comprende:

(a) una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 15, una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 17 y una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 20; o

5 (b) una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 15, una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 18 y una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 20; o

(c) una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 16, una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 18 y una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 20; o

10 (d) una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 15, una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 19 y una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 21.

13. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 9-12, que comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia a cualquiera de SEQ ID NO: 22-25.

15 14. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 9-13, que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada seleccionada de SEQ ID NO: 22-25.

15. Un anticuerpo que se une a IL2RG, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende:

(a) una secuencia de CDR1 que comprende la fórmula:

G F X1 X2 X3 X4 Y Y (SEQ ID NO: 32)

20 donde X1 es T o I;

X2 es F o V;

X3 es S, N o G; y

X4 es D o N;

(b) una secuencia de CDR2 que comprende la fórmula:

25 I S X5 S G X6 X7 I (SEQ ID NO: 33)

donde X5 es S o N;

X6 es D, S, G o N; y

X7 es T o I; y

30 (c) una secuencia de CDR3 que comprende la secuencia ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20).

16. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 están presentes en un marco de VH humano.

17. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el anticuerpo es multiespecífico.

18. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el anticuerpo es biespecífico.

19. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el anticuerpo se une a IL2RB e IL2RG.

5 20. Un anticuerpo que comprende:

una primera región variable de cadena pesada que se une a IL2RB, que comprende:

una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 1;

una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 4; y

una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 7; y

10 una segunda región variable de cadena pesada que se une a IL2RG, que comprende:

una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 15;

una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 17; y

una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 20.

15 21. El anticuerpo de la reivindicación 20, en donde la primera región variable de cadena pesada tiene al menos 95 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 11, y la segunda región variable de cadena pesada tiene al menos 95 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 22.

20 22. El anticuerpo de la reivindicación 20 o 21, en donde la primera región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 11, y la segunda región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 22.

23. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 20-22, que comprende un primer polipéptido que comprende SEQ ID NO: 53 y un segundo polipéptido que comprende SEQ ID NO: 61.

25 24. Un anticuerpo que comprende:

una primera región variable de cadena pesada que se une a IL2RB, que comprende:

una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 1;

una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 4; y

una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 8; y

30 una segunda región variable de cadena pesada que se une a IL2RG, que comprende:

una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 15;

una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 18; y

una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 20.

25. El anticuerpo de la reivindicación 24, en donde la primera región variable de cadena pesada tiene al menos 95 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 12, y la segunda

región variable de cadena pesada tiene al menos 95 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 23.

26. El anticuerpo de la reivindicación 24 o 25, en donde la primera región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 12, y la segunda región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 23.

27. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 24-26, que comprende un primer polipéptido que comprende SEQ ID NO: 62 y un segundo polipéptido que comprende SEQ ID NO: 63.

28. Un anticuerpo que comprende:
 una primera región variable de cadena pesada que se une a IL2RB, que comprende:
 una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 2;
 una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 5; y
 una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 9; y
 una segunda región variable de cadena pesada que se une a IL2RG, que comprende:
 una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 15;
 una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 18; y
 una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 20.

29. El anticuerpo de la reivindicación 28, en donde la primera región variable de cadena pesada tiene al menos 95 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 13, y la segunda región variable de cadena pesada tiene al menos 95 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 23.

30. El anticuerpo de la reivindicación 28 o 29, en donde la primera región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 13, y la segunda región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 23.

31. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 28-30, que comprende un primer polipéptido que comprende SEQ ID NO: 64 y un segundo polipéptido que comprende SEQ ID NO: 65.

32. Un anticuerpo que comprende:
 una primera región variable de cadena pesada que se une a IL2RB, que comprende:
 una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 3;
 una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 6; y
 una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 10; y
 una segunda región variable de cadena pesada que se une a IL2RG, que comprende:
 una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 15;
 una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 17; y

una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 20.

33. El anticuerpo de la reivindicación 32, en donde la primera región variable de cadena pesada tiene al menos 95 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 14, y la segunda región variable de cadena pesada tiene al menos 95 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 22.

34. El anticuerpo de la reivindicación 32 o 33, en donde la primera región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 14, y la segunda región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 22.

35. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 32-34, que comprende un primer polipéptido que comprende SEQ ID NO: 66 y un segundo polipéptido que comprende SEQ ID NO: 67.

36. Un anticuerpo que comprende:

una primera región variable de cadena pesada que se une a IL2RB, que comprende:

una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 1;
una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 4; y
una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 8; y

una segunda región variable de cadena pesada que se une a IL2RG, que comprende:

una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 16;
una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 18; y
una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 20.

37. El anticuerpo de la reivindicación 36, en donde la primera región variable de cadena pesada tiene al menos 95 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 12, y la segunda región variable de cadena pesada tiene al menos 95 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 24.

38. El anticuerpo de la reivindicación 36 o 37, en donde la primera región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 12, y la segunda región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 24.

39. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 36-38, que comprende un primer polipéptido que comprende SEQ ID NO: 34 y un segundo polipéptido que comprende SEQ ID NO: 35.

40. Un anticuerpo que comprende:

una primera región variable de cadena pesada que se une a IL2RB, que comprende:

una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 1;
una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 4; y
una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 8; y

una segunda región variable de cadena pesada que se une a IL2RG, que comprende:

una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 15;

una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 19; y

una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 21.

5 41. El anticuerpo de la reivindicación 40, en donde la primera región variable de cadena pesada tiene al menos 95 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 12, y la segunda región variable de cadena pesada tiene al menos 95 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 25.

10 42. El anticuerpo de la reivindicación 40 o 41, en donde la primera región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 12, y la segunda región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 25.

 43. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 40-42, que comprende un primer polipéptido que comprende SEQ ID NO: 36 y un segundo polipéptido que comprende SEQ ID NO: 37.

15 44. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 20, 24, 28, 32, 36 o 40, en donde:

Las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 en la primera región variable de cadena pesada están presentes en un marco humano de VH; y/o

20 las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 en la segunda región variable de cadena pesada están presentes en un marco humano de VH.

 45. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, 24-26, 28-30, 32-34, 36-38, 40-42 o 44, en donde el anticuerpo comprende una región Fc variante.

 46. El anticuerpo de la reivindicación 45, en donde la región Fc variante es una región Fc silenciada.

25 47. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, 24-26, 28-30, 32-34, 36-38, 40-42 o 44-46, en donde el anticuerpo comprende una secuencia de región constante de cadena pesada en la ausencia de una secuencia CH1.

30 48. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, 24-26, 28-30, 32-34, 36-38, 40-42 o 44-47, en donde el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada que comprende una región bisagra, un dominio CH2 y un dominio CH3.

 49. El anticuerpo de la reivindicación 48, en donde la región bisagra comprende: una secuencia de región bisagra de IgG4 humana tipo silvestre (SEQ ID NO: 54); o una secuencia de región bisagra de IgG4 humana variante que comprende una mutación S228P (SEQ ID NO: 55).

35 50. El anticuerpo de la reivindicación 48 o 49, en donde el dominio CH2 comprende:

una secuencia de dominio CH2 de IgG4 humana tipo silvestre (SEQ ID NO: 56); o
un dominio CH2 de IgG4 humana variante que comprende una mutación F234A, una
mutación L235A o tanto una mutación F234A como una mutación L235A.

51. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 48-50, en donde el dominio
5 CH3 comprende:

una secuencia de dominio CH3 de IgG4 humana tipo silvestre (SEQ ID NO: 58);
una secuencia de dominio CH3 de IgG4 humana variante que comprende una mutación
T366W; o

una secuencia de dominio CH3 de IgG4 humana variante que comprende una mutación
10 T366S, L368A y una mutación Y407V.

52. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-51, en donde el anticuerpo
es un anticuerpo humano y/o un anticuerpo aislado.

53. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, en donde el anticuerpo
es un anticuerpo solo de cadena pesada.

54. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-53, en donde:
15 el anticuerpo tiene una afinidad por IL2R con una Kd de aproximadamente 10^{-11} M a
aproximadamente 10^{-6} M; y/o

el anticuerpo tiene una afinidad por IL2RB con una Kd de aproximadamente 10^{-8} M a
aproximadamente 2.5×10^{-7} M; y/o

20 el anticuerpo tiene una afinidad por IL2RG con una Kd de aproximadamente 10^{-9} M a
aproximadamente 2.5×10^{-8} M.

55. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-54, en donde el anticuerpo
funciona como un agonista beta/gamma de receptor de IL2.

56. Una composición farmacéutica que comprende:
25 un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-55; y
un excipiente farmacéuticamente aceptable.

57. La composición farmacéutica de la reivindicación 56, en donde la composición
farmacéutica se adapta para administración intravenosa o subcutánea.

58. Un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un individuo en
30 necesidad del mismo una dosis efectiva de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones
1-55, o una composición farmacéutica de la reivindicación 56 o 67.

59. El método de la reivindicación 58, en donde el anticuerpo o composición
farmacéutica se administra en conjunto con un régimen de quimioterapia.

60. Un método para estimular un complejo de receptor dimérico IL2RB/IL2RG en
35 una célula inmunitaria y/o estimular la señalización de IL2R en una célula inmunitaria, el método

que comprende poner en contacto la célula inmunitaria con un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-55, o una composición farmacéutica de la reivindicación 56 o 57.

5

10

15

20

25

30

35