

Reivindicaciones

1. Un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la glicoproteína gp120 de la envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1), comprendiendo el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo (i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende regiones determinantes de complementariedad VH 1-3 (CDR 1-3) y (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende las CDR 1-3 de VL, en donde las CDR 1-3 de VH y las CDR 1-3 de VL tienen las secuencias expuestas en:

- (i) SEQ ID NO: 159, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente;
- (ii) SEQ ID NO: 137, 160, 139, 140, 141 y 142, respectivamente;
- (iii) SEQ ID NO: 137, 161, 139, 140, 141 y 142, respectivamente;
- (iv) SEQ ID NO: 137, 162, 139, 140, 141 y 142, respectivamente;
- (v) SEQ ID NO: 137, 163, 139, 140, 141 y 142, respectivamente;
- (vi) SEQ ID NO: 137, 138, 164, 140, 141 y 142, respectivamente;
- (vii) SEQ ID NO: 159, 138, 164, 140, 141 y 142, respectivamente;
- (viii) SEQ ID NO: 137, 138, 139, 140, 165 y 142, respectivamente;
- (ix) SEQ ID NO: 137, 138, 139, 140, 166 y 142, respectivamente;
- (x) SEQ ID NO: 137, 138, 139, 140, 167 y 142, respectivamente;
- (xi) SEQ ID NO: 137, 138, 139, 140, 168 y 142, respectivamente;
- (xii) SEQ ID NO: 137, 138, 154, 140, 141 y 142, respectivamente, o
- (xiii) SEQ ID NO.: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y en las que al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos el 90%, o más, de los sitios de glicosilación de unión a N en la VL están sialilados.

2. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en el que VH y VL comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas, respectivamente, a continuación:

- (1) SEQ ID NO: 182 y 223
- (2) SEQ ID NO: 184 y 223;
- (3) SEQ ID NO: 185 y 223;
- (4) SEQ ID NO: 182 y 225;

- (5) SEQ ID NO: 185 y 225;
- (6) SEQ ID NO: 186 y 223;
- (7) SEQ ID NO: 187 y 223;
- (8) SEQ ID NO: 188 y 223;
- (9) SEQ ID NO: 189 y 223;
- (10) SEQ ID NO: 190 y 223;
- (11) SEQ ID NO: 191 y 223;
- (12) SEQ ID NO: 192 y 223;
- (13) SEQ ID NO: 193 y 223;
- (14) SEQ ID NO: 194 y 223;
- (15) SEQ ID NO: 195 y 223;
- (16) SEQ ID NO: 196 y 223;
- (17) SEQ ID NO: 197 y 223;
- (18) SEQ ID NO: 198 y 223;
- (19) SEQ ID NO: 199 y 223;
- (20) SEQ ID NO: 200 y 223;
- (21) SEQ ID NO: 201 y 223;
- (22) SEQ ID NO: 202 y 223;
- (23) SEQ ID NO: 203 y 223;
- (24) SEQ ID NO: 204 y 223;
- (25) SEQ ID NO: 205 y 223;
- (26) SEQ ID NO: 206 y 223;
- (27) SEQ ID NO: 207 y 223;
- (28) SEQ ID NO: 208 y 223;
- (29) SEQ ID NO: 209 y 223;
- (30) SEQ ID NO: 182 y 226;
- (31) SEQ ID NO: 182 y 227;
- (32) SEQ ID NO: 182 y 229;
- (33) SEQ ID NO: 182 y 230;
- (34) SEQ ID NO: 182 y 231;
- (35) SEQ ID NO: 182 y 232;
- (36) SEQ ID NO: 182 y 233;

- (37) SEQ ID NO: 182 y 234;
- (38) SEQ ID NO: 182 y 235;
- (39) SEQ ID NO: 182 y 236;
- (40) SEQ ID NO: 182 y 238;
- (41) SEQ ID NO: 182 y 239;
- (42) SEQ ID NO: 182 y 240;
- (43) SEQ ID NO: 182 y 241;
- (44) SEQ ID NO: 182 y 242;
- (45) SEQ ID NO: 182 y 243;
- (46) SEQ ID NO: 182 y 244;
- (47) SEQ ID NO: 182 y 245;
- (48) SEQ ID NO: 182 y 246;
- (49) SEQ ID NO: 182 y 247;
- (50) SEQ ID NO: 182 y 248;
- (51) SEQ ID NO: 182 y 249;
- (52) SEQ ID NO: 182 y 250;
- (53) SEQ ID NO: 182 y 251;
- (54) SEQ ID NO: 182 y 252;
- (55) SEQ ID NO: 182 y 253;
- (56) SEQ ID NO: 210 y 238;
- (57) SEQ ID NO: 211 y 238;
- (58) SEQ ID NO: 210 y 240;
- (59) SEQ ID NO: 211 y 240;
- (60) SEQ ID NO: 212 y 240;
- (61) SEQ ID NO: 213 y 223;
- (62) SEQ ID NO: 214 y 223;
- (63) SEQ ID NO: 215 y 223;
- (64) SEQ ID NO: 216 y 223;
- (65) SEQ ID NO: 217 y 223;
- (66) SEQ ID NO: 218 y 223;
- (67) SEQ ID NO: 182 y 254;
- (68) SEQ ID NO: 213 y 254;

- (69) SEQ ID NO: 214 y 254;
- (70) SEQ ID NO: 215 y 254;
- (71) SEQ ID NO: 216 y 254;
- (72) SEQ ID NO: 217 y 254;
- (73) SEQ ID NO: 182 y 255;
- (74) SEQ ID NO: 213 y 255;
- (75) SEQ ID NO: 214 y 255;
- (76) SEQ ID NO: 215 y 255;
- (77) SEQ ID NO: 216 y 255;
- (78) SEQ ID NO: 217 y 255;
- (79) SEQ ID NO: 218 y 255;
- (80) SEQ ID NO: 182 y 256;
- (81) SEQ ID NO: 213 y 256;
- (82) SEQ ID NO: 214 y 256;
- (83) SEQ ID NO: 215 y 256;
- (84) SEQ ID NO: 216 y 256;
- (85) SEQ ID NO: 217 y 256;
- (86) SEQ ID NO: 182 y 257;
- (87) SEQ ID NO: 213 y 257;
- (88) SEQ ID NO: 214 y 257;
- (89) SEQ ID NO: 215 y 257;
- (90) SEQ ID NO: 216 y 257;
- (91) SEQ ID NO: 217 y 257;
- (92) SEQ ID NO: 218 y 257;
- (93) SEQ ID NO: 182 y 258;
- (94) SEQ ID NO: 213 y 258;
- (95) SEQ ID NO: 214 y 258;
- (96) SEQ ID NO: 215 y 258;
- (97) SEQ ID NO: 216 y 258;
- (98) SEQ ID NO: 217 y 258;
- (99) SEQ ID NO: 218 y 258;
- (100) SEQ ID NO: 182 y 259;

- (101) SEQ ID NO: 213 y 259;
- (102) SEQ ID NO: 214 y 259;
- (103) SEQ ID NO: 215 y 259;
- (104) SEQ ID NO: 216 y 259;
- (105) SEQ ID NO: 217 y 259;
- (106) SEQ ID NO: 218 y 259;
- (107) SEQ ID NO: 182 y 260;
- (108) SEQ ID NO: 182 y 261;
- (109) SEQ ID NO: 182 y 262;
- (110) SEQ ID NO: 182 y 263;
- (111) SEQ ID NO: 182 y 264;
- (112) SEQ ID NO: 182 y 265;
- (113) SEQ ID NO: 182 y 266;
- (114) SEQ ID NO: 182 y 267;
- (115) SEQ ID NO: 182 y 268;
- (116) SEQ ID NO: 182 y 269;
- (117) SEQ ID NO: 182 y 270;
- (118) SEQ ID NO: 182 y 271;
- (119) SEQ ID NO: 182 y 272;
- (120) SEQ ID NO: 219 y 273;
- (121) SEQ ID NO: 191 y 274;
- (122) SEQ ID NO: 182 y 275;
- (123) SEQ ID NO: 220 y 277;
- (124) SEQ ID NO: 182 y 278;
- (125) SEQ ID NO: 182 y 279;
- (126) SEQ ID NO: 182 y 280;
- (127) SEQ ID NO: 182 y 281;
- (128) SEQ ID NO: 182 y 282;
- (129) SEQ ID NO: 221 y 228;
- (130) SEQ ID NO: 221 y 283;
- (131) SEQ ID NO: 182 y 284;
- (132) SEQ ID NO: 221 y 285;

- (133) SEQ ID NO: 182 y 286;
- (134) SEQ ID NO: 221 y 287;
- (135) SEQ ID NO: 221 y 288;
- (136) SEQ ID NO: 221 y 289;
- (137) SEQ ID NO: 182 y 290;
- (138) SEQ ID NO: 221 y 291;
- (139) SEQ ID NO: 182 y 292;
- (140) SEQ ID NO: 221 y 293;
- (141) SEQ ID NO: 221 y 294;
- (142) SEQ ID NO: 221 y 295;
- (143) SEQ ID NO: 182 y 296;
- (144) SEQ ID NO: 221 y 297;
- (145) SEQ ID NO: 182 y 298;
- (146) SEQ ID NO: 221 y 299;
- (147) SEQ ID NO: 221 y 300;
- (148) SEQ ID NO: 221 y 301;
- (149) SEQ ID NO: 182 y 302;
- (150) SEQ ID NO: 221 y 303;
- (151) SEQ ID NO: 182 y 304;
- (152) SEQ ID NO: 221 y 305;
- (153) SEQ ID NO: 182 y 306;
- (154) SEQ ID NO: 182 y 307;
- (155) SEQ ID NO: 182 y 308;
- (156) SEQ ID NO: 182 y 309;
- (157) SEQ ID NO: 220 y 310;
- (158) SEQ ID NO: 220 y 311;
- (159) SEQ ID NO: 182 y 228;
- (160) SEQ ID NO: 465 y 276;
- (161) SEQ ID NO: 466 y 276;
- (162) SEQ ID NO: 182 y 479;
- (163) SEQ ID NO: 465 y 479;
- (164) SEQ ID NO: 466 y 479;

- (165) SEQ ID NO: 182 y 480;
- (166) SEQ ID NO: 465 y 480;
- (167) SEQ ID NO: 466 y 480;
- (168) SEQ ID NO: 182 y 481;
- (169) SEQ ID NO: 182 y 482;
- (170) SEQ ID NO: 465 y 482;
- (171) SEQ ID NO: 466 y 482;
- (172) SEQ ID NO: 182 y 483;
- (173) SEQ ID NO: 182 y 484;
- (174) SEQ ID NO: 465 y 484;
- (175) SEQ ID NO: 466 y 484;
- (176) SEQ ID NO: 182 y 485;
- (177) SEQ ID NO: 182 y 486;
- (178) SEQ ID NO: 465 y 486;
- (179) SEQ ID NO: 466 y 486;
- (180) SEQ ID NO: 182 y 487;
- (181) SEQ ID NO: 182 y 488;
- (182) SEQ ID NO: 465 y 488;
- (183) SEQ ID NO: 466 y 488;
- (184) SEQ ID NO: 182 y 489;
- (185) SEQ ID NO: 465 y 489;
- (186) SEQ ID NO: 466 y 489;
- (187) SEQ ID NO: 182 y 491;
- (188) SEQ ID NO: 465 y 491;
- (189) SEQ ID NO: 466 y 491;
- (190) SEQ ID NO: 182 y 492;
- (191) SEQ ID NO: 465 y 492;
- (192) SEQ ID NO: 466 y 492;
- (193) SEQ ID NO: 182 y 493;
- (194) SEQ ID NO: 182 y 494;
- (195) SEQ ID NO: 465 y 494;
- (196) SEQ ID NO: 466 y 494;

- (197) SEQ ID NO: 182 y 277;
- (198) SEQ ID NO: 465 y 277;
- (199) SEQ ID NO: 466 y 277;
- (200) SEQ ID NO: 182 y 495;
- (201) SEQ ID NO: 465 y 495;
- (202) SEQ ID NO: 466 y 495;
- (203) SEQ ID NO: 182 y 496;
- (204) SEQ ID NO: 465 y 496;
- (205) SEQ ID NO: 466 y 496;
- (206) SEQ ID NO: 182 y 497;
- (207) SEQ ID NO: 465 y 497;
- (208) SEQ ID NO: 466 y 497;
- (209) SEQ ID NO: 182 y 498;
- (210) SEQ ID NO: 182 y 499;
- (211) SEQ ID NO: 465 y 499;
- (212) SEQ ID NO: 466 y 499;
- (213) SEQ ID NO: 182 y 500;
- (214) SEQ ID NO: 182 y 501;
- (215) SEQ ID NO: 465 y 501;
- (216) SEQ ID NO: 466 y 501;
- (217) SEQ ID NO: 182 y 502;
- (218) SEQ ID NO: 182 y 503;
- (219) SEQ ID NO: 182 y 504;
- (220) SEQ ID NO: 182 y 505;
- (221) SEQ ID NO: 182 y 506;
- (222) SEQ ID NO: 182 y 507;
- (223) SEQ ID NO: 182 y 508;
- (224) SEQ ID NO: 182 y 509;
- (225) SEQ ID NO: 182 y 510;
- (226) SEQ ID NO: 182 y 511;
- (227) SEQ ID NO: 182 y 512;
- (228) SEQ ID NO: 182 y 513;

- (229) SEQ ID NO: 182 y 514;
- (230) SEQ ID NO: 182 y 515;
- (231) SEQ ID NO: 467 y 223;
- (232) SEQ ID NO: 468 y 223;
- (233) SEQ ID NO: 469 y 223;
- (234) SEQ ID NO: 470 y 223;
- (235) SEQ ID NO: 471 y 223;
- (236) SEQ ID NO: 472 y 223;
- (237) SEQ ID NO: 473 y 223;
- (238) SEQ ID NO: 474 y 223;
- (239) SEQ ID NO: 475 y 223;
- (240) SEQ ID NO: 476 y 223;
- (241) SEQ ID NO: 182 y 516;
- (242) SEQ ID NO: 182 y 276;
- (243) SEQ ID NO: 182 y 569;
- (244) SEQ ID NO: 477 y 223;
- (245) SEQ ID NO: 477 y 278;
- (246) SEQ ID NO: 477 y 292; o
- (247) SEQ ID NO: 478 y 276.

3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde VH y VL comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 182 y 223, respectivamente.

4. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la asparagina en la posición del aminoácido 72 de la VL según la numeración de Kabat (N72) está sialilada.

5. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 ó 4, en el que los sitios de glicosilación de unión a N en la VL sialilados comprenden de 1 a 5 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 4 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 3 residuos de ácido siálico. residuos ácidos, por ejemplo, de 1 a 2 residuos de ácido siálico.

6. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que las VL están sialiladas con ácido N-acetilneuramínico (NANA).

7. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que los residuos de ácido siálico están presentes en:

- a) estructuras biantenarias; y/o
 - b) estructuras complejas de glicano unido a N o estructuras híbridas de glicano unido a N;
- opcionalmente en donde los glicanos están sialilados terminalmente.

8. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones **Error! Reference source not found.**a 7, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende además:

- a) un segundo agente para tratar una infección por VIH;
- b) un agonista del receptor del tipo Toll (TLR), opcionalmente en el que el agonista de TLR es:
 - (i) un agonista de TLR2, un agonista de TLR3, un agonista de TLR7, un agonista de TLR8 o un agonista de TLR9; o
 - (ii) un agonista de TLR7, opcionalmente en el que el agonista de TLR7 se selecciona del grupo que consiste en vesatolimod, imiquimod y resiquimod;
 - (iii) un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une, inhibe y/o neutraliza el VIH, y se une a un epítipo o región de gp120 en el tercer bucle variable (V3) y/o parche con alto contenido de manosa que comprende un glicano de oligomanosa N332 y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en GS-9722, PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128. , PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, 10-1074, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33. , 354BG129, 354BG188,

354BG411, 354BG426, DH270.1, DH270.6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN-33A, BF520.1 y VRC29.03.

10. Un ácido nucleico o ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones **Error! Reference source not found.**a 7.

11. Un vector de expresión o vectores de expresión que comprenden el ácido nucleico o ácidos nucleicos de la reivindicación 10 unidos operablemente a una secuencia reguladora, opcionalmente en donde el vector de expresión o los vectores de expresión comprenden un vector plasmídico o un vector viral.

12. Una:

- a) composición farmacéutica que comprende el ácido nucleico o ácidos nucleicos de la reivindicación 10, o el vector o vectores de expresión de la reivindicación 11, y un portador farmacéuticamente aceptable;
- b) célula huésped o población de células que comprende el ácido nucleico o ácidos nucleicos de la reivindicación 10, o el vector o vectores de expresión de la reivindicación 11, opcionalmente en donde:
 - (i) la célula o población de células comprende una célula eucariota;
 - (ii) la célula o población de células comprende una célula de mamífero, una célula de insecto, una célula vegetal o una célula de levadura;
 - (iii) la célula de mamífero es:
 - I. célula de ovario de hámster chino (CHO); o
 - II. una célula humana, opcionalmente en la que la célula es una célula de riñón embrionario humano o una célula B humana; y/o
 - (iv) la célula sialila predominantemente sitios de glicosilación de unión a N en los dominios variables (Fv) de anticuerpos expresados o fragmentos de unión a antígeno, opcionalmente en los que:
 - I. al menos el 50%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, o más, de los sitios de glicosilación de unión a N en los dominios variables (Fv) de anticuerpos expresados o fragmentos de unión a antígeno están sialilados;

- II. al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos al menos el 95%, o más, de los sitios de glicosilación de unión a N en la VL están sialilados;
- III. la asparagina en la posición del aminoácido 72 de la VL según la numeración de Kabat (N72) está sialilada;
- IV. los sitios de glicosilación de unión a N en la VL sialilados comprenden de 1 a 5 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 4 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 3 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 2 residuos de ácido siálico;
- V. las VL están sialiladas con ácido N-acetilneuramínico (NANA);
- VI. los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras biantenarias;
- VII. los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras complejas de glicano unido a N;
- VIII. los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras híbridas de glicano unido a N; y/o
- IX. los glicanos están sialilados terminalmente.

13. Un método para producir un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprendiendo el método:

cultivar la célula huésped de la reivindicación 12b) en un cultivo celular; y
aislar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del cultivo celular, opcionalmente en el que el método comprende además formular el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno en una composición farmacéutica estéril adecuada para administración a un sujeto humano.

14. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o la composición farmacéutica de la reivindicación 12a) para uso en un método de:

- a) tratar o prevenir el VIH, o
- b) inhibir el VIH en un sujeto humano que lo necesite.

15. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno para uso de la reivindicación 14, que comprende además administrar al sujeto:

- a) un segundo agente para tratar una infección por VIH,
- b) un agonista del receptor del tipo Toll (TLR), opcionalmente en el que el agonista de TLR es:
 - (i) un agonista de TLR2, un agonista de TLR3, un agonista de TLR7, un agonista de TLR8 o un agonista de TLR9; y/o
 - (ii) un agonista de TLR7, opcionalmente en el que el agonista de TLR7 se selecciona del grupo que consiste en vesatolimod, imiquimod y resiquimod; opcionalmente en el que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une, inhibe y/o neutraliza el VIH, se une a:
 - a. un epítipo o región de gp120 en el tercer bucle variable (V3) y/o parche con alto contenido de manosa que comprende un glicano de oligomanosa N332 y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en GS-9722, PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, 10-1074, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, DH270.1, DH 270,6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN -33A, BF520.1 y VRC29.03.

16. El método de la reivindicación 14 ó 15, que comprende además administrar al sujeto humano una vacuna anti-VIH, opcionalmente en el que:

- a) la vacuna anti-VIH comprende una vacuna viral; y/o
- b) la vacuna viral es de un virus seleccionado del grupo que consiste en un arenavirus, un adenovirus, un poxvirus y un rhabdovirus.