

REIVINDICACIONES**LO QUE SE REIVINDICA ES:**

1. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF1R), en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende:

- a. una cadena pesada de inmunoglobulina CDR1 (HCDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos SX_1GMH , en la que X_1 es H, Y, A o T;
- b. una cadena pesada de inmunoglobulina CDR2 (HCDR2) que comprende la secuencia de aminoácidos $X_1IX_2X_3DX_4SX_5TYYADSVRG$, donde X_1 es I, T o Y, X_2 es W, N o A, X_3 es F, H, A o G, X_4 es G o A, X_5 es S o T;
- c. una cadena pesada de inmunoglobulina CDR3 (HCDR3) que comprende la secuencia de aminoácidos $ELX_1RRYFDL$, en la que X_1 es G o N;
- d. una cadena ligera de inmunoglobulina CDR1 (LCDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos $RASQSVSSX_1LA$, en la que X_1 es Y, A o T;
- e. una cadena ligera de inmunoglobulina CDR2 (LCDR2) que comprende la secuencia de aminoácidos DASKRAT; y
- f. una cadena ligera de inmunoglobulina CDR3 (LCDR3) que comprende la secuencia de aminoácidos $QQRX_1KX_2PPWT$, en la que X_1 es S o G, X_2 es Y o W;

en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo no comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina idéntica a SEQ ID NO: 1 y/o una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina idéntica a SEQ ID NO: 2.

2. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1 en el que el residuo de aminoácido correspondiente a X_2 del LCDR3 es una tirosina.

3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera una de las reivindicaciones 1 a 2, en el que:

- a. la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 (SHGMH);
- b. la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 (YIWFDGSSTYYADSVRG);
- c. la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41 (ELGRRYFDL);
- d. la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43 (RASQSVSSALA);
- e. la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 (DASKRAT); y
- f. la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 (QQRSKYPPWT).

4. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

- a. la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33 (SYGMH);
- b. la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38 (IIWFDGSSTYYADSVRG);
- c. la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41 (ELGRRYFDL);
- d. la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45 (RASQSVSSYLA);
- e. la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 (DASKRAT); y
- f. la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 (QQRSKYPPWT).

5. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

- a. la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 (SHGMH);
- b. la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (IIAGDASTTYYADSVRG);
- c. la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41 (ELGRRYFDL);
- d. la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45 (RASQSVSSYLA);
- e. la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 (DASKRAT); y
- f. la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 (QQRSKYPPWT).

6. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1 o 2, que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina, en la que la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 3; y en las que la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 4.

7. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1 o 2, que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina, en la que la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 5; y en las que la región

variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 6.

5 8. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1 o 2, que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina, en la que la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 7; y en las que la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al
10 menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 8.

 9. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1 o 2, que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina, en la que la región variable de cadena pesada
15 de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 9; y en las que la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 10.

20 10. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1 o 2, que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina, en la que la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 11; y en las que la región
25 variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 12.

 11. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1 o 2, que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina, en la que la región variable de cadena pesada
30 de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 13; y en las que la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID
35 NO: 14.

12. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1 o 2, que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina, en la que la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 15; y en las que la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 16.

13. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1 o 2, que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina, en la que la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 17; y en las que la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 18.

14. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1 o 2, que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina, en la que la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 19; y en las que la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 20.

15. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1 o 2, que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina, en la que la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 21; y en las que la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 22.

16. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1 o 2, que comprende una cadena pesada de inmunoglobulina y una cadena ligera de inmunoglobulina, en el que la cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de

aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 51; y en las que la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 99% o 100% idéntica a la establecida en SEQ ID NO: 52.

5 17. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo IgG.

10 18. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un Fab, F(ab)₂, o un fragmento variable de cadena sencilla (scFv).

 19. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es quimérico o humanizado..

15 20. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende una sustitución M252Y/S254T/T256E de acuerdo a la numeración UE en una o ambas regiones constantes de cadena pesada.

 21. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se caracteriza por una semivida de 25 días o más en un humano.

20 22. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se caracteriza por una semivida de 30 días o más en un humano.

 23. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que el anticuerpo inhibe la señalización a través de IGF1R.

25 24. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que el anticuerpo inhibe la fosforilación de IGF1R con una EC50 de 10 ng/mL o menos.

30 25. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que el anticuerpo inhibe la fosforilación de IGF1R con una EC50 de 9 ng/mL o menos.

 26. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que el anticuerpo inhibe la fosforilación de IGF1R con una EC50 de 7 ng/mL o menos.

35 27. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que el anticuerpo posee una K_D de menos de 5x10⁻⁹ M.

28. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que el anticuerpo posee una K_D de menos de 1×10^{-9} M.

29. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que el anticuerpo posee una K_D de menos de 5×10^{-10} M.

5 30. Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.

31. Una línea celular que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 30.

32. La línea celular de la reivindicación 31, en la que la línea celular es una línea celular de Ovario de Hámster Chino.

10 33. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

34. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, formulada para administración intravenosa.

15 35. La composición farmacéutica de la reivindicación 34, formulada para administración subcutánea.

20 36. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35 para su uso en método de inhibición de la señalización de IGF1R en un individuo.

25 37. Un método para inhibir la señalización de IGF1R en un individuo que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35.

30

35

35