

Reivindicaciones

1. Un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a AXL, que comprende:

(a) un dominio variable de cadena ligera que comprende:

CDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1,

CDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y

CDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; y

(b) un dominio variable de cadena pesada que comprende:

CDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7,

CDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 y

CDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9.

2. El anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo según la reivindicación 1, en el que el dominio variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13.

3. El anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo según la reivindicación 1, en el que el dominio variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

4. El anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo según la reivindicación 1, en el que:

(a) el dominio variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y

(b) el dominio variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

5. El anticuerpo monoclonal según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el anticuerpo que se une específicamente a AXL es un anticuerpo IgG de longitud completa.

6. El anticuerpo monoclonal según la reivindicación 5, en el que el anticuerpo IgG de longitud completa es de isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humano.

7. El anticuerpo monoclonal según la reivindicación 6, en el que el anticuerpo comprende las mutaciones S239D e I332E según el esquema de numeración de la UE para aminoácidos de anticuerpos.

8. El anticuerpo monoclonal según la reivindicación 6, en el que el anticuerpo comprende la delección 446G y 447K según el esquema de numeración de la UE para aminoácidos de anticuerpos en la región CH3.

9. El anticuerpo monoclonal según la reivindicación 1, que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15.

10. El anticuerpo monoclonal según la reivindicación 1, que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo: SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 17.

11. El anticuerpo monoclonal según la reivindicación 1, que comprende:
- (i) (a) una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y
 - (b) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16; o
 - (ii) (a) una cadena ligera que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y
 - (b) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17.
12. El ácido nucleico que codifica el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
13. El ácido nucleico según la reivindicación 12, en el que el ácido nucleico es ADN.
14. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 12-13.
15. Un método para producir una célula huésped para producir el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende la transformación celular mediante el vector según la reivindicación 14.
16. Una célula huésped para producir el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende el ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 12-13.
17. Un método para producir el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende cultivar la célula huésped según la reivindicación 16 en un medio de cultivo en condiciones suficientes para producir dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, seguido de aislamiento y purificación del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno resultante del mismo.
18. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o trastorno mediado por AXL que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en una cantidad terapéuticamente eficaz en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
19. La composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que la enfermedad o trastorno mediado por AXL se selecciona del grupo: cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón no microcítico con una mutación EGFR, carcinoma de mama, cáncer de mama HER2 positivo, cáncer de mama cuatro veces negativo, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de ovario, cáncer de ovario resistente a platino, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a docetaxel, cáncer de endometrio y sarcoma uterino, adenocarcinoma endometriode, carcinoma seroso uterino, melanoma cutáneo, neuroblastoma, glioblastoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de estómago, carcinoma de células renales, carcinoma urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, cáncer de páncreas, cáncer biliar, neoplasia maligna de la vía biliar extrahepática, cáncer de la vía biliar intrahepática, neoplasias malignas de la vesícula biliar, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, neoplasias con alto nivel de expresión de AXL, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica,

leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad hepática crónica, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de Alzheimer o fibrosis pulmonar idiopática.

20. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o trastorno mediado por AXL, que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y al menos otro compuesto terapéuticamente activo.

21. La composición farmacéutica según la reivindicación 20, en la que la enfermedad o trastorno mediado por AXL se selecciona del grupo: cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón no microcítico con una mutación EGFR, carcinoma de mama, cáncer de mama HER2 positivo, cáncer de mama cuatro veces negativo, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de ovario, cáncer de ovario resistente a platino, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a docetaxel, cáncer de endometrio y sarcoma uterino, adenocarcinoma endometriode, carcinoma seroso uterino, melanoma cutáneo, neuroblastoma, glioblastoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de estómago, carcinoma de células renales, carcinoma urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, cáncer de páncreas, cáncer biliar, neoplasia maligna de la vía biliar extrahepática, cáncer de la vía biliar intrahepática, neoplasias malignas de la vesícula biliar, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, neoplasias con alto nivel de expresión de AXL, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad hepática crónica, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de Alzheimer o fibrosis pulmonar idiopática.

22. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 20-21, en la que el otro compuesto terapéuticamente activo es un anticuerpo, una molécula pequeña, un agente de terapia hormonal o una combinación de los mismos.

23. Un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por AXL, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 18-22 en una cantidad terapéuticamente eficaz.

24. Un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por AXL según la reivindicación 23, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y al menos otro compuesto terapéuticamente activo en una cantidad terapéuticamente eficaz.

25. El método de tratamiento de la enfermedad o trastorno según cualquiera de las reivindicaciones 23-24, en el que la enfermedad o trastorno mediado por AXL se selecciona del grupo: cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón no microcítico con una mutación EGFR, carcinoma de mama, cáncer de mama HER2 positivo, cáncer de mama cuatro veces negativo, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de ovario, cáncer de ovario resistente a platino, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a docetaxel, cáncer de endometrio y sarcoma uterino, adenocarcinoma endometriode, carcinoma seroso uterino, melanoma cutáneo, neuroblastoma, glioblastoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de estómago, carcinoma de células renales, carcinoma urotelial,

cáncer colorrectal, cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, cáncer de páncreas, cáncer biliar, neoplasia maligna de la vía biliar extrahepática, cáncer de la vía biliar intrahepática, neoplasias malignas de la vesícula biliar, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, neoplasias con alto nivel de expresión de AXL, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad hepática crónica, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de Alzheimer o fibrosis pulmonar idiopática.

26. El método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado, según cualquiera de las reivindicaciones 24-25, en el que el otro compuesto terapéuticamente activo es un anticuerpo, una molécula pequeña, un agente de terapia hormonal o una combinación de los mismos.

27. Uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 18-22 para tratar una enfermedad o trastorno mediado por AXL en un sujeto que necesite dicho tratamiento.

28. El uso según cualquiera la reivindicación 27 del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y al menos otro compuesto terapéuticamente activo para tratar una enfermedad o trastorno mediado por AXL en un sujeto que necesite dicho tratamiento.

29. El uso según la reivindicación 28, en la que la enfermedad o trastorno mediado por AXL se selecciona del grupo: cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón no microcítico con una mutación EGFR, carcinoma de mama, cáncer de mama HER2 positivo, cáncer de mama cuatro veces negativo, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de ovario, cáncer de ovario resistente a platino, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a docetaxel, cáncer de endometrio y sarcoma uterino, adenocarcinoma endometriode, carcinoma seroso uterino, melanoma cutáneo, neuroblastoma, glioblastoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de estómago, carcinoma de células renales, carcinoma urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, cáncer de páncreas, cáncer biliar, neoplasia maligna de la vía biliar extrahepática, cáncer de la vía biliar intrahepática, neoplasias malignas de la vesícula biliar, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, neoplasias con alto nivel de expresión de AXL, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad hepática crónica, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de Alzheimer o fibrosis pulmonar idiopática.

30. El uso según la reivindicación 28, en el que el otro compuesto terapéuticamente activo es un anticuerpo, una molécula pequeña, un agente de terapia hormonal o cualquier combinación de los mismos.