

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o una porción de unión a antígeno del mismo que se une preferentemente a PD-1, que comprende:

una región determinante de complementariedad de cadena pesada uno (VHCDR1) que incluye la secuencia de aminoácidos que se indica en SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 21, una región determinante de complementariedad de cadena pesada dos (VHCDR2) que incluye la secuencia de aminoácidos que se indica en SEQ ID NO: 10, y/o una región determinante de complementariedad de cadena pesada tres (VHCDR3) que incluye la secuencia de aminoácidos que se indica en SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 20 o SEQ ID NO: 23; y

una región determinante de complementariedad de cadena ligera uno (VLCDR1) que incluye la secuencia de aminoácidos como se recita en SEQ ID NO: 12, una región determinante de complementariedad de cadena ligera dos (VLCDR2) que incluye la secuencia de aminoácidos como se recita en SEQ ID NO: 13, y/o una región determinante de complementariedad de cadena ligera tres (VLCDR3) que incluye la secuencia de aminoácidos como se recita en SEQ ID NO: 14.

2. Un anticuerpo aislado o una porción de unión a antígeno del mismo que se une preferentemente a PD-1 que comprende uno o más parátomos que comprenden:

al menos uno de los siguientes residuos: Phe2, Ser5, Ser6 y Tyr7 de una secuencia variable de cadena pesada (VHCDR1) de la SEQ ID NO: 19;

al menos uno de los siguientes residuos: Phe2, Ser5 y Tyr6 de una secuencia variable de cadena pesada (VHCDR1) de la SEQ ID NO: 21;

al menos uno de los siguientes residuos: Thr13, Gly14, Gly15, Gly16, Ser17 y Tyr18 de una secuencia variable de cadena pesada (VHCDR2) de la SEQ ID NO: 10;

al menos uno de los siguientes residuos: Tyr33, Leu34, Asn35, Asp38 y Tyr39 de una secuencia variable de cadena pesada (VHCDR3) de la SEQ ID NO: 11; o

al menos uno de los siguientes residuos: Ser31, Tyr33, Leu34, Asn35, Asp38 y Tyr39 de una secuencia variable de cadena pesada (VHCDR3) de la SEQ ID NO: 20.

3. Un anticuerpo aislado o una porción de unión a antígeno del mismo que se une preferentemente a PD-1 que comprende uno o más parátomos que comprenden:

al menos uno de los siguientes residuos: Asn9 de una secuencia variable de cadena ligera (VLCDR1) de la SEQ ID NO: 12;

al menos uno de los siguientes residuos: Tyr12 y Ser18 de una secuencia variable de cadena pesada (VLCDR2) de la SEQ ID NO: 13; o

al menos uno de los siguientes residuos: Ser22, Asn23 y Trp25 de una secuencia variable de

cadena pesada (VLCDR3) de la SEQ ID NO: 14.

4. Un anticuerpo aislado o una porción de unión a antígeno del mismo que se une preferentemente a PD-1 que comprende uno o más parátomos que comprenden:
 al menos uno de los siguientes residuos: Phe2, Ser5, Ser6 y Tyr7 de una secuencia variable de cadena pesada (VHCDR1) de la SEQ ID NO: 19;
 al menos uno de los siguientes residuos: Phe2, Ser5 y Tyr6 de una secuencia variable de cadena pesada (VHCDR1) de la SEQ ID NO: 21;
 al menos uno de los siguientes residuos: Thr13, Gly14, Gly15, Gly16, Ser17 y Tyr18 de una secuencia variable de cadena pesada (VHCDR2) de la SEQ ID NO: 10;
 al menos uno de los siguientes residuos: Tyr33, Leu34, Asn35, Asp38 y Tyr39 de una secuencia variable de cadena pesada (VHCDR3) de la SEQ ID NO: 11;
 al menos uno de los siguientes residuos: Ser31, Tyr33, Leu34, Asn35, Asp38 y Tyr39 de una secuencia variable de cadena pesada (VHCDR3) de la SEQ ID NO: 20;
 al menos uno de los siguientes residuos: Asn9 de una secuencia variable de cadena ligera (VLCDR1) de la SEQ ID NO: 12;
 al menos uno de los siguientes residuos: Tyr12 y Ser18 de una secuencia variable de cadena pesada (VLCDR2) de la SEQ ID NO: 13; o
 al menos uno de los siguientes residuos: Ser22, Asn23 y Trp25 de una secuencia variable de cadena pesada (VLCDR3) de la SEQ ID NO: 14.

5. Un anticuerpo aislado o una porción de unión a antígeno del mismo que se une preferentemente a PD-1 que comprende:

- (i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la SEQ ID NO: 9 y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la SEQ ID NO: 6; o
- (ii) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la SEQ ID NO: 18 y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la SEQ ID NO: 6; o
- (iii) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la SEQ ID NO: 19 y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la SEQ ID NO: 6; o
- (iv) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la SEQ ID NO: 21 y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la SEQ ID NO: 6.

6. Un anticuerpo aislado o una porción de unión al antígeno del mismo se une preferentemente a PD-1 que comprende

- (i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la SEQ ID NO: 5 o una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la SEQ ID NO: 22; y
- (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la SEQ ID NO: 6.

7. Un anticuerpo aislado o una porción de unión a antígeno del mismo que se une preferentemente a PD-1, que comprende:

una región determinante de complementariedad de cadena pesada uno (VHCDR1), una región determinante de complementariedad de cadena pesada dos (VHCDR2) y/o una región determinante de complementariedad de cadena pesada tres (VHCDR3) obtenidas a partir de una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada como se recita en SEQ ID NO: 5; y

una región determinante de complementariedad de cadena ligera uno (VLCDR1), una región determinante de complementariedad de cadena ligera dos (VLCDR2) y/o una región determinante de complementariedad de cadena ligera tres (VLCDR3) obtenidas a partir de una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera como se recita en SEQ ID NO: 6.

8. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno del mismo en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4-7, que comprende además una región constante de cadena pesada (HCCR) que incluye la secuencia de aminoácidos recitada en SEQ ID NO: 7; en donde los HCCR incluyen opcionalmente una, dos o tres sustituciones de aminoácidos modificadas de forma conservadora.

9. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4-7, que comprende además una región constante de cadena ligera (LCCR) que incluye la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 8; en donde la LCCR incluye opcionalmente una, dos o tres sustituciones de aminoácidos modificadas de forma conservadora.

10. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4-7, que comprende además una región constante de cadena pesada (HCCR) que incluye la secuencia de aminoácidos recitada en SEQ ID NO: 7, en donde dicha HCCR incluye opcionalmente una, dos o tres sustituciones de aminoácidos modificadas de manera conservadora; y

una región constante de cadena ligera (LCCR) que incluye la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 8, en donde la LCCR incluye opcionalmente una, dos o tres sustituciones de aminoácidos modificadas de forma conservadora.

11. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además un péptido señal de cadena pesada (HCSP) que incluye los aminoácidos citados en SEQ ID NO: 15 en el extremo N del VH.

12. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además un péptido señal de cadena ligera (LCSP) que incluye los aminoácidos enumerados en SEQ ID NO: 16 en el extremo N del VL.
13. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno del mismo en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo es humano o humanizado.
14. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno del mismo en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo es de isotipo IgG4.
15. Una composición farmacéutica para tratar, suprimir y/o inhibir un tumor sólido que comprende
 - (i) el anticuerpo o la porción de unión al antígeno del mismo en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; y
 - (ii) un portador farmacéuticamente aceptado.
16. Molécula de polinucleótido que codifica el anticuerpo o la porción de unión al antígeno en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
17. Un vector de expresión que comprende la molécula de polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho vector de expresión que codifica LCSP no comprende un intrón.
18. Una célula huésped que comprende el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 17.
19. Un método para prevenir, tratar y/o suprimir un tumor en un sujeto, que comprende los pasos de: administrar una cantidad eficaz del anticuerpo o de la porción de unión al antígeno de las reivindicaciones 1 a 7 al sujeto.
20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el tumor incluye carcinoma hepatocelular, o un tumor sólido que comprende melanoma y/o carcinoma de células renales (RCC).
21. Un método para regular la actividad de una o más células T *in vitro*, *ex vivo* y/o *in vivo* en un sujeto, el método comprende los pasos de:
poner en contacto la célula T con un anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo que se une preferentemente al receptor de muerte programada humano 1 (hPD-1), en donde el

anticuerpo bloquea y/o regula la unión de PD-L1 humano y/o PD-L2 humano a hPD-1, y en donde dicho anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo incluye:

una región determinante de complementariedad de cadena pesada uno (VHCDR1) que incluye las secuencias de aminoácidos que se enumeran en SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 21, una región determinante de complementariedad de cadena pesada dos (VHCDR2) que incluye las secuencias de aminoácidos que se enumeran en SEQ ID NO: 10, y/o una región determinante de complementariedad de cadena pesada tres (VHCDR3) que incluye las secuencias de aminoácidos que se enumeran en SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 20 o SEQ ID NO: 23; y una región determinante de complementariedad de cadena ligera uno (VLCDR1) que incluye las secuencias de aminoácidos que se recitan en SEQ ID NO: 12, una región determinante de complementariedad de cadena ligera dos (VLCDR2) que incluye las secuencias de aminoácidos que se recitan en SEQ ID NO: 13, y/o una región determinante de complementariedad de cadena ligera tres (VLCDR3) que incluye las secuencias de aminoácidos que se recitan en SEQ ID NO: 14.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dicho anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo comprende además una región constante de cadena pesada (HCCR) que incluye la secuencia de aminoácidos recitada en SEQ ID NO: 7, y la HCCR incluye opcionalmente una, dos o tres sustituciones de aminoácidos modificadas de forma conservadora.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dicho anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo comprende además una región constante de cadena ligera (LCCR) que incluye la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 8, y en el que la LCCR incluye opcionalmente una, dos o tres sustituciones de aminoácidos modificadas de forma conservadora.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dichas una o más células T comprenden una o más células asesinas naturales, una o más células T citotóxicas, una o más células T auxiliares, una o más células monocíticas, una o más células T de memoria y/o una o más células T reguladoras.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el anticuerpo o la porción de unión al antígeno bloquea la unión de PD-L1 humana y PD-L2 humana a PD-1 humana con una CI50 de aproximadamente 1 nM o inferior.

26. Un proceso para producir un anticuerpo o una construcción de vector de porción de unión

a antígeno que comprende

cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 18 en condiciones que permitan la expresión de dicho anticuerpo o construcción de porción de unión al antígeno; y

purificar y/o recuperar el anticuerpo producido o la construcción del vector de la porción de unión al antígeno del cultivo.

27. Un anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor sólido que comprende:

- a. una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la SEQ ID NO: 5 o una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la SEQ ID NO: 22;
- b. una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la SEQ ID NO: 6; y comprende opcionalmente otro agente terapéutico.

28. El anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 27, que comprende además: una región constante de cadena pesada (HCCR) que incluye la secuencia de aminoácidos citada en la SEQ ID NO: 7, en donde la HCCR incluye opcionalmente una, dos o tres sustituciones de aminoácidos modificadas de manera conservadora; y una región constante de cadena ligera (LCCR) que incluye la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8, y en donde la LCCR incluye opcionalmente una, dos o tres sustituciones de aminoácidos modificadas de manera conservadora; y comprende opcionalmente otro agente terapéutico.

29. El anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 27, en el que dicho otro agente terapéutico comprende P1101, P1801 y/o otro anticuerpo anti-PD1 humano.

30. El anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 28, en el que dicho otro agente terapéutico comprende P1101, P1801 y/o otro anticuerpo monoclonal anti-PD1 humano.

31. El anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, en donde dicho tumor sólido comprende carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales y/o melanoma.

32. Una combinación para su uso en el tratamiento, supresión, prevención y/o inhibición de un tumor sólido en un sujeto, en donde la combinación comprende un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo; y otro agente terapéutico, en donde el anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo incluye:

- a. una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la SEQ ID NO: 5 o una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la SEQ ID NO: 22; y
- b. una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la SEQ ID NO: 6.

33. La combinación de acuerdo con la reivindicación 32, en la que dicho anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo comprende además: una región constante de cadena pesada (HCCR) que incluye la secuencia de aminoácidos citada en SEQ ID NO: 7, en la que la HCCR incluye opcionalmente una, dos o tres sustituciones de aminoácidos modificadas de forma conservadora; y una región constante de cadena ligera (LCCR) que incluye la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8, y en la que la LCCR incluye opcionalmente una, dos o tres sustituciones de aminoácidos modificadas de forma conservadora.

34. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32-33, en la que dicho agente terapéutico comprende P1101, P1801 y/o otro anticuerpo monoclonal anti-PD1 humano.

35. La combinación de acuerdo con la reivindicación 34, en la que dicho P1101, P1801 y/u otro anticuerpo monoclonal anti-PD1 humano se administra en serie y/o aproximadamente simultáneamente.

36. La combinación de acuerdo con la reivindicación 35, en la que dicho P1101 y/o P1801 se administra antes de otro anticuerpo monoclonal anti-PD1 humano.

37. La combinación de acuerdo con la reivindicación 32 o 33, en la que dicho anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo y otro agente terapéutico se administran en una única composición o como composiciones separadas.

38. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 37, en la que dicho tumor sólido incluye carcinoma hepatocelular, melanoma y/o carcinoma de células renales.

39. Una proteína recombinante que comprende
- (i) el anticuerpo o una porción de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 1; y
 - (ii) una secuencia de etiqueta opcional para la detección de expresión y/o purificación.

40. El anticuerpo aislado o una porción de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, 5-7 o 27 para su uso en un método para tratar el cáncer, comprendiendo el método la administración del anticuerpo aislado o una porción de unión al

antígeno del mismo a un sujeto.

41. El anticuerpo aislado o una porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 40, en donde dicho cáncer comprende carcinoma hepatocelular, melanoma y/o carcinoma de células renales.

42. El uso del anticuerpo aislado o una porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, 5-7 o 27 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer.

43. El uso del anticuerpo aislado o una porción de unión al antígeno del mismo. de acuerdo con la reivindicación 42, en donde dicho cáncer comprende carcinoma hepatocelular, melanoma y/o carcinoma de células renales.