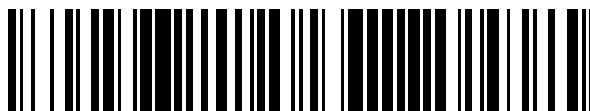


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 952 717**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/395** (2006.01)  
**C07K 16/28** (2006.01)  
**C07K 16/46** (2006.01)  
**C07K 16/30** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)  
**A61P 37/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2015** **PCT/US2015/055390**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016** **WO16061142**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2015** **E 15784907 (6)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2023** **EP 3206711**

54 Título: **Moléculas de anticuerpos contra PD-L1 y usos de las mismas**

30 Prioridad:

**14.10.2014 US 201462063852 P**  
**19.12.2014 US 201462094847 P**  
**29.07.2015 US 201562198545 P**  
**01.09.2015 US 201562213076 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.11.2023**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (33.3%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH;**  
**DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.**  
**(33.3%) y**  
**PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD**  
**COLLEGE (33.3%)**

72 Inventor/es:

**FREEMAN, GORDON, JAMES;**  
**SHARPE, ARLENE, HELEN;**  
**FREY, GERHARD, JOHANN;**  
**CHANG, HWAI, WEN;**  
**MATARAZA, JENNIFER, MARIE y**  
**DRANOFF, GLENN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

### Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 952 717 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Moléculas de anticuerpos contra PD-L1 y usos de las mismas

## Antecedentes

La capacidad de las células T para mediar una respuesta inmunitaria contra un antígeno requiere dos interacciones de señalización distintas (Viglietta, V. et al. (2007) *Neurotherapeutics* 4: 666-675; Korman, AJ et al. (2007) *Adv. Immunol.* 90: 297-339). En primer lugar, un antígeno que se ha dispuesto en la superficie de las células presentadoras de antígeno (APC) se presenta a una célula T CD4<sup>+</sup> no modificada específica de antígeno. Tal presentación envía una señal a través del receptor de células T (TCR) que dirige a la célula T para que inicie una respuesta inmunitaria específica al antígeno presentado. En segundo lugar, diversas señales coestimuladoras e inhibitoras mediadas por interacciones entre la APC y distintas moléculas de la superficie de las células T desencadenan la activación y proliferación de las células T y, en última instancia, su inhibición.

El sistema inmunitario está estrechamente controlado por una red de ligandos y receptores coestimuladores y coinhibidores. Estas moléculas proporcionan la segunda señal para la activación de las células T y proporcionan una red equilibrada de señales positivas y negativas para maximizar las respuestas inmunitarias contra la infección, al tiempo que limitan la inmunidad propia (Wang, L. et al. (Epub 7 de marzo de 2011) *J. Exp. Med.* 208(3): 577-92; Lepenies, B. et al. (2008) *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets* 8: 279-288). Ejemplos de señales coestimuladoras incluyen la unión entre los ligandos B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86) de las APC y los receptores CD28 y CTLA-4 de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (Sharpe, A.H. et al. (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Lindley, PS et al. (2009) *Immunol. Rev.* 229: 307-321). La unión de B7.1 o B7.2 a CD28 estimula la activación de las células T, mientras que la unión de B7.1 o B7.2 a CTLA-4 inhibe dicha activación (Dong, C. et al. (2003) *Immunolog. Res.* 28(1): 39-48; Greenwald, RJ et al. (2005) *Ann. Rev. Immunol.* 23: 515-548). CD28 se expresa constitutivamente en la superficie de las células T (Gross, J., et al. (1992) *J. Immunol.* 149: 380-388), mientras que la expresión de CTLA-4 se sobreexpresa rápidamente después de la activación de las células T (Linsley, P. et al. (1996) *Immunity* 4: 535-543).

Otros ligandos del receptor CD28 incluyen un grupo de moléculas B7 relacionadas, también conocidas como la "Superfamilia B7" (Coyle, AJ et al. (2001) *Nature Immunol.* 2(3): 203-209; Sharpe, AH et al. (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2: 116-126; Collins, M. et al. (2005) *Genome Biol.* 6:223.1-223.7; Korman, AJ et al. (2007) *Adv. Immunol.* 90: 297-339). Se conocen varios miembros de la superfamilia B7, incluidos B7.1 (CD80), B7.2 (CD86), el ligando coestimulador inducible (ICOS-L), el ligando de muerte programada 1 (PD-L1; B7-H1), el ligando de muerte programada-2 (PD-L2; B7-DC), B7-H3, B7-H4 y B7-H6 (Collins, M. et al. (2005) *Genome Biol.* 6: 223.1-223.7).

La proteína de muerte programada 1 (PD-1) es un miembro inhibidor de la familia extendida de reguladores de células T CD28/CTLA-4 (Okazaki et al. (2002) *Curr. Opin. Immunol.* 14: 391779-82; Bennet et al. (2003) *J. Immunol.* 170:711-8). Otros miembros de la familia CD28 incluyen CD28, CTLA-4, ICOS y BTLA. Se han identificado dos ligandos de glicoproteína de superficie celular para PD-1, el ligando 1 de muerte programada (PD-L1) y el ligando 2 de muerte programada (PD-L2). Se ha demostrado que PD-L1 y PD-L2 subregulan la activación de las células T y la secreción de citoquinas al unirse a PD-1 (Freeman et al. (2000) *J Exp Med* 192: 1027-34; Latchman et al. (2001) *Nat Immunol* 2:261-8; Carter et al. (2002) *Eur J Immunol* 32:634-43; Ohigashi et al. (2005) *Clin Cancer Res* 11: 2947-53).

PD-L1 (también conocido como grupo de diferenciación 274 (CD274) u homólogo 1 de B7 (B7-H1)) es una proteína transmembrana tipo 1 de 40 kDa. PD-L1 se une a su receptor, PD-1, que se encuentra en las células T activadas, las células B y las células mieloides, para modular la activación o la inhibición. Tanto PD-L1 como PD-L2 son homólogos de B7 que se unen a PD-1, pero no se unen a CD28 o CTLA-4 (Blank et al. (2005) *Cancer Immunol Immunother.* 54: 307-14). La unión de PD-L1 con su receptor PD-1 en las células T genera una señal que inhibe la activación mediada por TCR y la producción de IL-2 y la proliferación de células T. El mecanismo implica la inhibición de la fosforilación de ZAP70 y su asociación con CD3 $\zeta$  (Shepard et al. (2004) *FEBS Lett.* 574: 37-41). La señalización de PD-1 atenúa la fosforilación del bucle de activación de PKC- $\theta$  resultante de la señalización de TCR, necesaria para la activación de los factores de transcripción NF- $\kappa$ B y AP-1, y para la producción de IL-2. PD-L1 también se une a la molécula coestimuladora CD80 (B7-1), pero no a CD86 (B7-2) (Butte et al. (2008) *Mol Immunol.* 45 :3 567-72).

Se ha demostrado que la expresión de PD-L1 en la superficie celular se sobreexpresa mediante la estimulación con IFN- $\gamma$ . La expresión de PD-L1 se ha encontrado en muchos cánceres, incluido el carcinoma de pulmón, ovario y colon humanos y varios mielomas, y a menudo se asocia con un mal pronóstico. Iwai et al. (2002) *PNAS* 99: 12293-7; Ohigashi et al. (2005) *Clin Cancer Res.* 11: 2947-53; Okazaki et al. (2007) *Intern. Immun.* 19: 813-24; Thompson et al. (2006) *Cancer Res.* 66: 3381-5). Se ha sugerido que PD-L1 desempeña un papel en la inmunidad tumoral al aumentar la apoptosis de los clones de células T específicas de antígeno. (Dong et al. (2002) *Nat Med* 8: 793-800). También se ha sugerido que PD-L1 podría estar involucrado en la inflamación de la mucosa intestinal y la inhibición de PD-L1 suprime la enfermedad degenerativa asociada con la colitis. Kanai et al. (2003) *J Immunol* 171: 4156-63).

El documento WO-A-2014/055897 describe anticuerpos monoclonales humanos que se unen a PD-L1. La unión del anticuerpo descrito a PD-L1 inhibe la unión a su receptor, PD1 y actividades mediadas por ligando y puede usarse para tratar el cáncer y las infecciones virales crónicas. El documento WO-A-2010/036959 describe composiciones y métodos para diagnosticar, pronosticar y tratar afecciones que se beneficiarían de la modulación de la actividad de

PD-1, PD-L1 y/o PD-L2 (p. ej., enfermedades infecciosas persistentes, enfermedades autoinmunes, asma, rechazo de trasplantes, trastornos inflamatorios y tumores) utilizando anticuerpos humanos anti-PD-1, PD-L1 y PD-L2. Los anticuerpos anti-PD-L1 terapéuticos también están descritos por los documentos US2011/209230 y US2009/055944.

- 5 Dada la importancia de las vías de los puntos de control inmunitarios en la regulación de una respuesta inmunitaria, existe la necesidad de desarrollar nuevos agentes que modulen la actividad de las proteínas inmunoinhibidoras, tales como PD-L1, lo que lleva a la activación del sistema inmunitario. Dichos agentes se pueden utilizar, p. ej., para la inmunoterapia contra el cáncer y el tratamiento de otras afecciones, como la infección crónica.

#### Resumen

La invención está definida por las reivindicaciones.

- 10 Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento o diagnóstico *in vivo* se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia o para diagnóstico *in vivo*.

- 15 En un aspecto, la invención proporciona una molécula de anticuerpo capaz de unirse al ligando humano de muerte programada 1 (PD-L1), que comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 78; y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 82. En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la molécula de anticuerpo del primer aspecto. Un tercer aspecto de la invención proporciona un ácido nucleico que codifica la VH y la VL de la molécula de anticuerpo del primer aspecto. La invención proporciona además un vector de expresión que comprende el ácido nucleico del tercer aspecto y una célula huésped que comprende el ácido nucleico del tercer aspecto. Otro aspecto de la invención
- 20 proporciona un método para producir una molécula de anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de la misma, que comprende cultivar la célula huésped que comprende el ácido nucleico del tercer aspecto, en condiciones adecuadas para la expresión génica.

- Otro aspecto más de la invención proporciona un método *in vitro* para detectar PD-L1 en una muestra biológica, que comprende (i) poner en contacto la muestra (y, opcionalmente, una muestra de referencia) con una molécula de anticuerpo aislada del primer aspecto en condiciones que permitan que se produzca la interacción de la molécula de anticuerpo y el polipéptido, y (ii) detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo y la muestra (y
- 25 opcionalmente, la muestra de referencia).

- La invención también proporciona, en otro aspecto, una molécula de anticuerpo del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto, para usar en un método para tratar un cáncer o una enfermedad infecciosa en un
- 30 sujeto.

- En el presente documento se divulgan de manera más general moléculas de anticuerpos (p. ej., moléculas de anticuerpos humanizados) que se unen al ligando de muerte programada 1 (PD-L1) con alta afinidad y especificidad. En una realización divulgada, las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 comprenden una nueva combinación de regiones marco (p. ej., FW1, FW2, FW3 y/o FW4), p. ej., nuevas combinaciones de regiones marco de cadena pesada
- 35 y/o regiones marco de cadena ligera. También se proporcionan moléculas de ácido nucleico que codifican las moléculas de anticuerpo, vectores de expresión, células huésped y métodos para fabricar las moléculas de anticuerpo. También se proporcionan inmunoconjugados, moléculas de anticuerpos multiespecíficas o biespecíficas y composiciones farmacéuticas que comprenden las moléculas de anticuerpos. Las moléculas de anticuerpos anti-PD-L1 divulgadas en el presente documento se pueden usar (solas o en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas) para tratar, prevenir y/o diagnosticar trastornos, tales como trastornos cancerosos (p. ej., tumores sólidos y de tejidos blandos), así como enfermedades infecciosas (p. ej., trastornos infecciosos crónicos o sepsis). Además, en el presente documento se divulgan métodos y composiciones que comprenden una combinación de dos, tres o
- 40 más agentes terapéuticos elegidos entre una, dos o todas las siguientes categorías (i)-(iii): (i) un agente que mejora la presentación del antígeno (p. ej., presentación de antígeno tumoral); (ii) un agente que mejora la respuesta de una célula efectora (p. ej., activación y/o movilización de células B y/o células T); o (iii) un agente que disminuye la inmunosupresión tumoral. En algunas realizaciones, la combinación incluye un inhibidor de PD-L1 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este documento). Por lo tanto, en el presente documento se divulgan composiciones y métodos para detectar PD-L1, así como métodos para tratar diversos trastornos que incluyen cáncer y/o enfermedades infecciosas, utilizando moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 y combinaciones de las mismas.

- 50 En consecuencia, la divulgación presenta una molécula de anticuerpo (p. ej., una molécula de anticuerpo recombinante o aislada) que tenga una o más de las siguientes propiedades:

- (i) se une a PD-L1, p. ej., PD-L1 humano, con alta afinidad, p. ej., con una constante de afinidad de al menos aproximadamente  $10^7 \text{ M}^{-1}$ , típicamente aproximadamente  $10^8 \text{ M}^{-1}$ , y más típicamente, aproximadamente  $10^9 \text{ M}^{-1}$  a  $10^{10} \text{ M}^{-1}$  o más fuerte;
- 55 (ii) no se une sustancialmente a CD28, CTLA-4, ICOS o BTLA;
- (iii) inhibe o reduce la unión de PD-L1 a un receptor, p. ej., PD-1 o CD80 (B7-1), o ambos;
- (iv) se une específicamente a un epítipo en PD-L1, p. ej., el mismo o un epítipo similar que el epítipo reconocido por el anticuerpo monoclonal murino BAP058 o un anticuerpo quimérico BAP058, p. ej., BAP058-chi;

(v) muestra la misma o similar afinidad o especificidad de unión, o ambas, que cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O;

(vi) muestra la misma afinidad o especificidad de unión o similar, o ambas, que una molécula de anticuerpo (p. ej., una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera) descritos en la Tabla 1;

(vii) muestra la misma afinidad o especificidad de unión o similar, o ambas, que una molécula de anticuerpo (p. ej., una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera) que tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en la Tabla 1;

(viii) muestra la misma afinidad o especificidad de unión o similar, o ambas, que una molécula de anticuerpo (p. ej., una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera) codificadas por la secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1;

(ix) inhibe, p. ej., inhibe competitivamente la unión de una segunda molécula de anticuerpo a PD-L1, en el que la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, p. ej., una molécula de anticuerpo elegida entre, p. ej., cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O;

(x) se une al mismo o a un epítipo superpuesto con una segunda molécula de anticuerpo contra PD-L1, en el que la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, p. ej., una molécula de anticuerpo elegida entre, p. ej., cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O;

(xi) compete por la unión, y/o se une al mismo epítipo, con una segunda molécula de anticuerpo contra PD-L1, en el que la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, p. ej., una molécula de anticuerpo elegida entre, p. ej., cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O;

(xii) tiene una o más propiedades biológicas de una molécula de anticuerpo descrita en este documento, p. ej., una molécula de anticuerpo elegida entre, p. ej., cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O;

(xiii) tiene una o más propiedades farmacocinéticas de una molécula de anticuerpo descrita en este documento, p. ej., una molécula de anticuerpo elegida entre, p. ej., cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O;

(xiv) inhibe una o más actividades de PD-L1, p. ej., da como resultado uno o más de: un aumento de los linfocitos que se infiltran en el tumor, un aumento de la proliferación mediada por el receptor de células T, o una disminución de la evasión inmunitaria por parte de las células cancerosas; o

(xv) se une a PD-L1 humana y tiene reacción cruzada con PD-L1 de *Cynomolgus*.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo se une a PD-L1 con alta afinidad, por ejemplo, con una  $K_D$  que es aproximadamente igual, o al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % más alta o más baja que la  $K_D$  de una molécula de anticuerpo murino o quimérico anti-PD-L1, p. ej., una molécula de anticuerpo murino o quimérico anti-PD-L1 descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la  $K_D$  de la molécula de anticuerpo murino o quimérico anti-PD-L1 es inferior a aproximadamente 0.4, 0.3, 0.2, 0.1 o 0.05 nM, p. ej., medida por un método Biacore. En algunas realizaciones, la  $K_D$  de la molécula de anticuerpo murino o quimérico anti-PD-L1 es inferior a aproximadamente 0.2 nM, p. ej., aproximadamente 0.171 nM. En otras realizaciones, la  $K_D$  de la molécula de anticuerpo murino o quimérico anti PD-L1 es menor que aproximadamente 10, 5, 3, 2 o 1 nM, p. ej., medida por unión a células que expresan PD-L1 (p. ej., 300.19 células). En algunas realizaciones, la  $K_D$  de la molécula de anticuerpo murino o quimérico anti PD-L1 es menos de aproximadamente 1 nM, p. ej., aproximadamente 0.285 nM.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se une a PD-L1 con una  $K_d$  más lenta que  $1 \times 10^{-4}$ ,  $5 \times 10^{-5}$ , o  $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ , por ejemplo, aproximadamente  $6.33 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ . En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se une a PD-L1 con una  $K_a$  más rápida que  $1 \times 10^4$ ,  $5 \times 10^4$ ,  $1 \times 10^5$ , o  $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , p. ej., aproximadamente  $3.07 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ .

En algunas realizaciones, el nivel de expresión de la molécula de anticuerpo es mayor, p. ej., al menos aproximadamente 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces mayor que el nivel de expresión de una molécula de anticuerpo murino o quimérico, p. ej., una molécula de anticuerpo murino o quimérico anti-PD-L1 descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo se expresa en células CHO.

- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 reduce una o más actividades asociadas a PD-L1 con una IC<sub>50</sub> (concentración para 50% de inhibición) que es aproximadamente igual o menor, p. ej., al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % menor que la IC<sub>50</sub> de una molécula de anticuerpo murino o quimérico anti-PD-L1, p. ej., una molécula de anticuerpo murino o quimérico anti-PD-L1 descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la IC<sub>50</sub> de la molécula de anticuerpo murino o quimérico anti-PD-L1 es menor que aproximadamente 6, 5, 4, 3, 2 o 1 nM, p. ej., medida mediante la unión a células que expresan PD-L1 (p. ej., 300.19 células). En algunas realizaciones, la IC<sub>50</sub> de la molécula de anticuerpo murino o quimérico anti-PD-L1 es inferior a aproximadamente 4 nM, p. ej., aproximadamente 3.40 nM (o aproximadamente 0.51 µg/mL). En algunas realizaciones, la actividad asociada a PD-L1 reducida es la unión de PD-L1 y/o PD-L2 a PD-1. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se une a las células mononucleadas de sangre periférica (PBMC) activadas por la enterotoxina estafilocócica B (SEB). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 aumenta la expresión de IL-2 en sangre completa activada por SEB. Por ejemplo, el anticuerpo anti-PD-L1 aumenta la expresión de IL-2 en al menos 2, 3, 4 o 5 veces, en comparación con la expresión de IL-2 cuando se usa un control de isotipo (p. ej., IgG4).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tiene una estabilidad mejorada, p. ej., al menos aproximadamente 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces más estable *in vivo* o *in vitro*, que una molécula de anticuerpo murino o quimérico anti-PD-L1, p. ej., una molécula de anticuerpo murino o quimérico anti-PD-L1 descrita en el presente documento.
- En una realización, la molécula de anticuerpo anti PD-L1 es una molécula de anticuerpo humanizado y tiene una puntuación de riesgo basada en el análisis de epítomos de células T de 300 a 700, 400 a 650, 450 a 600 o una puntuación de riesgo como se describe en este documento.
- En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende al menos una región de unión a antígeno, p. ej., una región variable o un fragmento de unión a antígeno de la misma, de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas.
- En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende al menos una, dos, tres o cuatro regiones variables de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas.
- En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende al menos una o dos regiones variables de cadena pesada de un anticuerpo descrito en este documento, p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas.
- En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende al menos una o dos regiones variables de cadena ligera de un anticuerpo descrito en el presente documento, p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas.
- En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una región constante de cadena pesada para una IgG4, p. ej., una IgG4 humana. En una realización, la IgG4 humana incluye una sustitución en la posición 228 (p. ej., una sustitución de Ser por Pro). En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una región constante de cadena pesada para una IgG1, p. ej., una IgG1 humana. En una realización, la IgG1 humana incluye una sustitución en la posición 297 (p. ej., una sustitución de Asn por Ala). En una realización, la IgG1 humana incluye una sustitución en la posición 265, una sustitución en la posición 329 o ambas (p. ej., una sustitución de Asp por Ala en la

posición 265 y/o una sustitución de Pro por Ala en la posición 329). En una realización, la IgG1 humana incluye una sustitución en la posición 234, una sustitución en la posición 235 o ambas (p. ej., una sustitución de Leu por Ala en la posición 234 y/o una sustitución de Leu por ala en la posición 235). En una realización, la región constante de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a la misma.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una región constante de cadena ligera kappa, p. ej., una región constante de la cadena ligera kappa humana. En una realización, la región constante de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica) a la misma.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una región constante de cadena pesada para una IgG4, p. ej., una IgG4 humana y una región constante de cadena ligera kappa, p. ej., una región constante de la cadena ligera kappa humana, p. ej., una región constante de cadena pesada y ligera que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a la misma. En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una región constante de cadena pesada para una IgG1, p. ej., una IgG1 humana y una región constante de cadena ligera kappa, p. ej., una región constante de la cadena ligera kappa humana, p. ej., una región constante de cadena pesada y ligera que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a la misma. En una realización, la IgG1 humana incluye una sustitución en la posición 297 (p. ej., una sustitución de Asn por Ala). En una realización, la IgG1 humana incluye una sustitución en la posición 265, una sustitución en la posición 329 o ambas (p. ej., una sustitución de Asp por Ala en la posición 265 y/o una sustitución de Pro por Ala en la posición 329). En una realización, la IgG1 humana incluye una sustitución en la posición 234, una sustitución en la posición 235 o ambas (p. ej., una sustitución de Leu por Ala en la posición 234 y/o una sustitución de Leu por Ala en la posición 235).

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye un dominio variable de cadena pesada y una región constante, un dominio variable de cadena ligera y una región constante, o ambos, que comprenden la secuencia de aminoácidos de BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas. La molécula de anticuerpo anti-PD-1, opcionalmente, comprende una secuencia líder de una cadena pesada, una cadena ligera o ambas.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos o tres regiones determinantes de complementariedad (CDR) de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrito en este documento, p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos o tres CDR (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1. En una realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, p. ej., sustituciones o eliminaciones de aminoácidos, en relación con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos o tres CDR de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en el presente documento. p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos o tres CDR (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1. En una realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, p. ej., sustituciones o eliminaciones de aminoácidos, en relación con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1. En determinadas realizaciones,

la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una sustitución en una CDR de cadena ligera, p. ej., una o más sustituciones en una CDR1, CDR2 y/o CDR3 de la cadena ligera.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada y ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1. En una realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, p. ej., sustituciones o eliminaciones de aminoácidos, en relación con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye las seis CDR de un anticuerpo descrito en el presente documento, p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1, o CDR estrechamente relacionadas, p. ej., CDR que son idénticas o que tienen al menos una alteración de un aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (p. ej., sustituciones, eliminaciones o inserciones, p. ej., sustituciones conservadoras). En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede incluir cualquier CDR descrita en el presente documento. En determinadas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una sustitución en una CDR de cadena ligera, p. ej., una o más sustituciones en una CDR1, CDR2 y/o CDR3 de la cadena ligera. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos o tres CDR de acuerdo con Kabat. *et al.* (p. ej., al menos una, dos o tres CDR de acuerdo con la definición de Kabat como se establece en la Tabla 1) de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrito en este documento, p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tengan al menos una alteración de un aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (p. ej., sustituciones, eliminaciones o inserciones, p. ej., sustituciones conservadoras) en relación con una, dos o tres CDR de acuerdo con Kabat *et al.*, se muestran en la Tabla 1.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos o tres CDR de acuerdo con Kabat. *et al.* (p. ej., al menos una, dos o tres CDR de acuerdo con la definición de Kabat que se establece en la Tabla 1) de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tengan al menos una alteración de un aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (p. ej., sustituciones, eliminaciones o inserciones, p. ej., sustituciones conservadoras) en relación con una, dos o tres CDR de acuerdo con Kabat *et al.*, se muestran en la Tabla 1.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de acuerdo con Kabat. *et al.*, (p. ej., al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de acuerdo con la definición de Kabat que se establece en la Tabla 1) de las regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en este documento, p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tengan al menos una alteración de un aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (p. ej., sustituciones, eliminaciones o inserciones, p. ej., sustituciones conservadoras) en relación con una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de acuerdo con Kabat *et al.*, se muestra en la Tabla 1.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye las seis CDR de acuerdo con Kabat *et al.* (p. ej., las seis CDR de acuerdo con la definición de Kabat tal como se establece en la Tabla 1) de las regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en este documento, p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos

en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tengan al menos una alteración de un aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (p. ej., sustituciones, eliminaciones o inserciones, p. ej., sustituciones conservadoras) en relación con las seis CDR de acuerdo con Kabat *et al.*, se muestran en la Tabla 1. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede incluir cualquier CDR descrita en el presente documento.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de Chothia (p. ej., al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia como se establece en la Tabla 1) de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrito en este documento, p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o al menos los aminoácidos de esos bucles hipervariables que contactan con PD-L1; o que tengan al menos una alteración de un aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (p. ej., sustituciones, eliminaciones o inserciones, p. ej., sustituciones conservadoras) en relación con uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con Chothia *et al.* se muestra en la Tabla 1.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de Chothia (p. ej., al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia como se establece en la Tabla 1) de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en este documento, p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o al menos los aminoácidos de esos bucles hipervariables que contactan con PD-L1; o que tengan al menos una alteración de un aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (p. ej., sustituciones, eliminaciones o inserciones, p. ej., sustituciones conservadoras) en relación con uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con Chothia *et al.* se muestra en la Tabla 1.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis bucles hipervariables (p. ej., al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia como se establece en la Tabla 1) de las regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en este documento, p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o al menos los aminoácidos de esos bucles hipervariables que contactan con PD-L1; o que tengan al menos una alteración de un aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (p. ej., sustituciones, eliminaciones o inserciones, p. ej., sustituciones conservadoras) en relación con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis bucles hipervariables de acuerdo con Chothia *et al.*, se muestran en la Tabla 1.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye los seis bucles hipervariables (p. ej., los seis bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia como se establece en la Tabla 1) de un anticuerpo descrito en este documento, p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O, o bucles hipervariables estrechamente relacionados, p. ej., bucles hipervariables que son idénticos o que tienen al menos una alteración de un aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (p. ej., sustituciones, eliminaciones o inserciones, p. ej., sustituciones conservadoras); o que tengan al menos una alteración de un aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (p. ej., sustituciones, eliminaciones o inserciones, p. ej., sustituciones conservadoras) en relación con los seis bucles hipervariables de acuerdo con Chothia *et al.*, se muestran en la Tabla 1. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede incluir cualquier bucle hipervariable descrito en el presente documento.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos uno, dos o tres bucles hipervariables que tienen las mismas estructuras canónicas que el bucle hipervariable correspondiente de un anticuerpo descrito en el presente documento. p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O, p. ej., las mismas estructuras canónicas que al menos el bucle 1 y/o el bucle 2 de los dominios variables de cadena pesada y/o ligera de un anticuerpo descrito en el presente documento. Véase, por ejemplo, Chothia *et al.*, (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817; Tomlinson *et al.*, (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798 para descripciones de estructuras canónicas



de bucles hipervariables. Estas estructuras pueden determinarse mediante la inspección de las tablas descritas en estas referencias.

En determinadas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una combinación de CDR o bucles hipervariables definidos de acuerdo con Kabat. *et al.* y Chothia *et al.*

- 5 En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrito en el presente documento. p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O, de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia (p. ej., al menos uno, dos o tres CDR o bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia que se establece en la Tabla 1); o codificado por la secuencia de nucleótidos de la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntico) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tengan al menos una alteración de un aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (p. ej., sustituciones, eliminaciones o inserciones, p. ej., sustituciones conservadoras) relativas a una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de acuerdo con Kabat y/o Chothia que se muestran en la Tabla 1.

- Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede incluir VH CDR1 de acuerdo con Kabat *et al.* o bucle hipervariable VH 1 de acuerdo con Chothia *et al.*, o una combinación de los mismos, p. ej., como se muestra en la Tabla 1. En una realización, la combinación de Kabat y Chothia CDR de VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSYWY (SEQ ID NO: 195), o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la misma (p. ej., que tenga al menos una alteración de un aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (p. ej., sustituciones, eliminaciones o inserciones, p. ej., sustituciones conservadoras)). La molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede incluir además, p. ej., VH CDR 2-3 de acuerdo con Kabat *et al.* y VL CDR 1-3 de acuerdo con Kabat *et al.*, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 1. En consecuencia, en algunas realizaciones, las regiones marco se definen en base a una combinación de CDR definidas de acuerdo con Kabat. *et al.* y bucles hipervariables definidos de acuerdo con Chothia *et al.* Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede incluir VH FR1 definido en base al bucle 1 hipervariable de VH de acuerdo con Chothia *et al.* y VH FR2 definido en base a VH CDR 1-2 de acuerdo con Kabat *et al.*, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 1. La molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede incluir además, p. ej., VH FR 3-4 definido en base a VH CDR 2-3 de acuerdo con Kabat *et al.* y VL FRs 1-4 definidos en base a VL CDRs 1-3 de acuerdo con Kabat *et al.*

- La molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede contener cualquier combinación de CDR o bucles hipervariables de acuerdo con las definiciones de Kabat y Chothia. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos o tres CDR de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en el presente documento, p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O, de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia (p. ej., al menos uno, dos o tres CDR de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia que se establece en la Tabla 1).

- En una realización, p. ej., una realización que comprende una región variable, una CDR (p. ej., Chothia CDR o Kabat CDR), u otra secuencia a la que se hace referencia en el presente documento, p. ej., en la Tabla 1, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífica, una molécula de anticuerpo biespecífica o es una molécula de anticuerpo que comprende un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, p. ej., un medio anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de un medio anticuerpo. En realizaciones, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo biespecífica que tiene una primera especificidad de unión por PD-L1 y una segunda especificidad de unión por TIM-3, LAG-3, CEACAM (p. ej., CEACAM-1 y/o CEACAM-5), PD-1 o PD-L2. En realizaciones, la segunda especificidad de unión para TIM-3, LAG-3 y/o PD-1 incluye una secuencia de aminoácidos, o está codificada por una secuencia de nucleótidos como se describe en este documento (p. ej., como se describe en la sección titulada "Inhibidores de las moléculas del punto de control inmunitario" a partir de la página 218 a continuación (incluidas todas las publicaciones mencionadas en el mismo)).

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye:

- (i) una región variable de cadena pesada (VH) que incluye una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 elegida de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 195; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL) que incluye una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 9, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 10, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 11

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que incluye una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 elegida de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 195; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; y

- 5 (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que incluye una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO: 12, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO: 13, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO: 14

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende la secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 1. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende la secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 4. En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende la secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 195.

En una realización, el marco variable de cadena ligera o pesada (p. ej., la región que abarca al menos FR1, FR2, FR3 y opcionalmente FR4) de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede elegirse entre: (a) un marco variable de cadena ligera o pesada que incluye al menos 80 %, 85 %, 87 %, 90 %, 92 %, 93 %, 95 %, 97 %, 98 %, o preferiblemente 100 % de los residuos de aminoácidos de un marco variable de cadena ligera o pesada humana, p. ej., un resto flanqueante variable de cadena ligera o pesada de un anticuerpo maduro humano, una secuencia de línea germinal humana o una secuencia consenso humana; (b) un marco variable de cadena ligera o pesada que incluye del 20 % al 80 %, del 40 % al 60 %, del 60 % al 90 % o del 70 % al 95 % de los residuos de aminoácidos de un marco variable de cadena ligera o pesada humana, p. ej., un resto flanqueante variable de cadena ligera o pesada de un anticuerpo maduro humano, una secuencia de línea germinal humana o una secuencia consenso humana; (c) un marco no humano (p. ej., un marco de roedor); o (d) un marco no humano que ha sido modificado, p. ej., para eliminar determinantes antigénicos o citotóxicos, p. ej., desimmunizados o parcialmente humanizados. En una realización, la región flanqueante variable de cadena ligera o pesada (particularmente FR1, FR2 y/o FR3) incluye una secuencia flanqueante variable de cadena ligera o pesada al menos 70, 75, 80, 85, 87, 88, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99% idéntico o idéntico a los marcos de un segmento VL o VH de un gen de línea germinal humana.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende un dominio variable de cadena pesada que tiene al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, diez, quince, veinte o más cambios, p. ej., sustituciones o eliminaciones de aminoácidos, de una secuencia de aminoácidos de BAP058-chi-HC, p. ej., la secuencia de aminoácidos de la región FR en toda la región variable, p. ej., mostrado en las figs. 8A-8B, o SEQ ID NO: dieciséis. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende un dominio variable de cadena pesada que tiene uno o más de: Q en la posición 1, I en la posición 2, T en la posición 3, V o K en la posición 5, P en la posición 9, T en la posición 10, V en la posición 11, K en la posición 12, T en la posición 15, E o Q en la posición 16, T en la posición 17, L en la posición 18, R o T en la posición 19, I o V en la posición 20, T en la posición 21, T en la posición 23, G, V o F en la posición 24, I en posición 37, R en la posición 38, A o P o S en la posición 40, T o R en la posición 41, S en la posición 42, Q o K en la posición 43, M o L o V en la posición 48, R en la posición 67, F o V o L en la posición 68, I en la posición 70, S en la posición 71, A, K o R en la posición 72, D o T o N en la posición 74, T o K en la posición 76, N en la posición 77, Q en la posición 78, F o V o L en la posición 79, S o V en la posición 80, L en la posición 81, E o K o T en la posición 82, M en la posición 83, T o N en la posición 84, N en la posición 85, V o M en la posición 86, K o R o D en la posición 87, T o A o P en la posición 88, A o V en la posición 89, T en la posición 91 o T en la posición 93 de la secuencia de aminoácidos de BAP058-chi-HC, p. ej., la secuencia de aminoácidos del FR en toda la región variable, p. ej., mostrado en las figs. 8A-8B, o SEQ ID NO: dieciséis.

Alternativamente, o en combinación con las sustituciones de cadena pesada de BAP058-chi-HC descritas en el presente documento, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende un dominio variable de cadena ligera que tiene al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, diez, quince, veinte o más cambios de aminoácidos, p. ej., sustituciones o eliminaciones de aminoácidos, de una secuencia de aminoácidos de BAP058-chi-LC, p. ej., la secuencia de aminoácidos mostrada en las Figs. 9A-9B, o SEQ ID NO: 17. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende un dominio variable de cadena pesada que tiene uno o más de: E o A en la posición 1, V en la posición 2, V o Q en la posición 3, L en la posición 4, T en la posición 7, P en la posición 8, D o L o S o A en la posición 9, S o T en la posición 10, Q o L en la posición 11, P en la posición 12, V o L o A en la posición 13, T en la posición 14, P o L en la posición 15, K en la posición 16, Q o E en la posición 17, K o P en la posición 18, A en la posición 19, T en la posición 20, L en la posición 21, S en la posición 22, L en la posición 37, A en la posición 43, R o Q en la posición 45, I en la posición 58, A o S o P en la posición 60, S en la posición 63, Y en la posición 67, E en la posición 70, F en la posición 73, K en la posición 74, N en la posición 76, S o R en la posición 77, I o L en la posición 78, E en la posición 79, P o A en la posición 80, D en la posición 81, F o I o V o A en la posición 83, G en la posición 84, T o V o Y en la posición 85, o Y en la posición 87 del aminoácido secuencia de BAP058-chi-LC, p. ej., la secuencia de aminoácidos mostrada en las Figs. 10A-10B, o SEQ ID NO: 24 o 26.

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una, dos, tres o cuatro regiones marco de cadena pesada (p. ej., una secuencia de aminoácidos de VHFW que se muestra en la Tabla 2, o codificada por la secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 2), o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.

En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una, dos, tres o cuatro regiones marco de cadena ligera (p. ej., una secuencia de aminoácidos de VLFW que se muestra en la Tabla 2, o codificada por la secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 2), o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.

- 5 En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una, dos, tres o cuatro regiones marco de cadena pesada (p. ej., una secuencia de aminoácidos de VHFW que se muestra en la Tabla 2, o codificada por la secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 2), o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma; y una, dos, tres o cuatro regiones marco de cadenas ligeras (p. ej., una secuencia de aminoácidos de VLFW que se muestra en la Tabla 2, o codificada por la secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 2), o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.
- 10 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende la región estructural de la cadena pesada 1 (VHFW1) de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum07, BAP058-hum14 o BAP058-hum16 (p. ej., SEQ ID NO: 124). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región estructural de la cadena pesada 1 (VHFW1) de BAP058-hum04, BAP058-hum06, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum12, BAP058-hum15, BAP058-hum17, BAP058-Clon- L, o BAP058-Clon-M (p. ej., SEQ ID NO: 126). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región 1 del marco de la cadena pesada (VHFW1) de BAP058-hum03, BAP058-hum05, BAP058-hum11, BAP058-hum13, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon- -O (p. ej., SEQ ID NO: 128). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región estructural de la cadena pesada 1 (VHFW1) de BAP058-hum10 (p. ej., SEQ ID NO: 130).
- 20 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende la región 2 del marco de cadena pesada (VHFW2) de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum11, BAP058-hum14, BAP058-Clon-K o BAP058-Clon-N (p. ej., SEQ ID NO: 132). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región 2 del marco de la cadena pesada (VHFW2) de BAP058-hum04, BAP058-hum12 o BAP058-Clon-L (p. ej., SEQ ID NO: 134). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región estructural de la cadena pesada 2 (VHFW2) de BAP058-hum06, BAP058-hum09, BAP058-hum15 o BAP058-Clon-M (p. ej., SEQ ID NO: 136).
- 25 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región 2 del marco de la cadena pesada (VHFW2) de BAP058-hum05, BAP058-hum07 o BAP058-hum16 (p. ej., SEQ ID NO: 138). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región estructural de la cadena pesada 2 (VHFW2) de BAP058-hum08, BAP058-hum13, BAP058-hum17 o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 140). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región estructural 2 de la cadena pesada de BAP058-hum10 (p. ej., SEQ ID NO: 142).
- 30 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende la región 3 del marco de la cadena pesada (VHFW3) de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum07, BAP058-hum14 o BAP058-hum16, (p. ej., SEQ ID NO: 144). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región 3 del marco de la cadena pesada (VHFW3) de BAP058-hum03, BAP058-hum06, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum15, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-M, o BAP058-Clon-N (p. ej., SEQ ID NO: 146). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región estructural de la cadena pesada 3 (VHFW3) de BAP058-hum04, BAP058-hum12 o BAP058-Clon-L (p. ej., SEQ ID NO: 148). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región estructural de la cadena pesada 3 (VHFW3) de BAP058-hum05, BAP058-hum08 o BAP058-hum17 (p. ej., SEQ ID NO: 150). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región estructural de la cadena pesada 3 (VHFW3) de BAP058-hum13 o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 152). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende la región estructural de la cadena pesada 4 (VHFW4) de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 154).
- 45 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende la región estructural de la cadena ligera 1 (VLFW1) de BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L o BAP058-Clon-M (p. ej., SEQ ID NO: 156). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región 1 del marco de la cadena ligera (VLFW1) de BAP058-BAPhum08, BAP058-hum10, BAP058-hum11 o BAP058-Clon-N (p. ej., SEQ ID NO: 158). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región estructural de la cadena ligera 1 (VLFW1) de BAP058-hum01 o BAP058-hum09 (p. ej., SEQ ID NO: 160). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región estructural de la cadena ligera 1 (VLFW1) de BAP058-hum02 o BAP058-hum12 (p. ej., SEQ ID NO: 162). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región 1 del marco de la cadena ligera (VLFW1) de BAP058-hum07 (p. ej., SEQ ID NO: 164). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de la cadena ligera 1 (VLFW1) de BAP058-hum13 o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 166).
- 55 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende la región 2 del marco de la cadena ligera (VLFW2) de BAP058-hum08, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17 o BAP058-Clon-N (p. ej., SEQ ID NO: 168). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región 2 del marco de cadena ligera (VLFW2) de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum09, BAP058-hum13, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 170).
- 60

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende la región 3 del armazón de cadena ligera (VLFW3) de BAP058-hum08, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, o BAP058-Clon-N (p. ej., SEQ ID NO: 172). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región estructural de la cadena ligera 3 (VLFW3) de BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum12, BAP058-Clon-L o BAP058-Clon-M (p. ej., SEQ ID NO: 174). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región 3 del marco de la cadena ligera (VLFW3) de BAP058-hum01 o BAP058-hum09 (p. ej., SEQ ID NO: 176). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región 3 del marco de la cadena ligera (VLFW3) de BAP058-hum02 (p. ej., SEQ ID NO: 178). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región 3 del marco de la cadena ligera (VLFW3) de BAP058-hum03 o BAP058-Clon-K (p. ej., SEQ ID NO: 180). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región 3 del marco de la cadena ligera (VLFW3) de BAP058-hum07 (p. ej., SEQ ID NO: 182). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región 3 del marco de la cadena ligera (VLFW3) de BAP058-hum13 o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 184).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende la región 4 del marco de cadena ligera (VLFW4) de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 186).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum01, BAP058-hum02 o BAP058-hum14 (p. ej., SEQ ID NO: 124 (VHFW1), SEQ ID NO: 132 (VHFW2) y SEQ ID NO: 144 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum07 o BAP058-hum16 (p. ej., SEQ ID NO: 124 (VHFW1), SEQ ID NO: 138 (VHFW2) y SEQ ID NO: 144 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP058-hum04, BAP058-hum12 o BAP058-Clon-L (p. ej., SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 134 (VHFW2) y SEQ ID NO: 148 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum06, BAP058-hum09, BAP058-hum15 o BAP058-Clon-M (p. ej., SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 136 (VHFW2) y SEQ ID NO: 146 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum08 o BAP058-hum17 (p. ej., SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 140 (VHFW2) y SEQ ID NO: 150 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum03, BAP058-hum11, BAP058-Clon-K o BAP058-Clon-N (p. ej., SEQ ID NO: 128 (VHFW1), SEQ ID NO: 132 (VHFW2) y SEQ ID NO: 146 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum13 o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 128 (VHFW1), SEQ ID NO: 140 (VHFW2) y SEQ ID NO: 152 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum05 (p. ej., SEQ ID NO: 128 (VHFW1), SEQ ID NO: 138 (VHFW2) y SEQ ID NO: 150 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum10 (p. ej., SEQ ID NO: 130 (VHFW1), SEQ ID NO: 142 (VHFW2) y SEQ ID NO: 146 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende además la región estructural de la cadena pesada 4 (VHFW4) de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 154).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP058-hum01 o BAP058-hum09 (p. ej., SEQ ID NO: 160 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 176 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16 o BAP058-hum17 (p. ej., SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2), y SEQ ID NO: 172 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-Clon-L o BAP058-Clon-M (p. ej., SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 174 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP058-hum08, BAP058-hum10 o BAP058-hum11 (p. ej., SEQ ID NO: 158 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2), y SEQ ID NO: 172 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP058-hum13 o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 166 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 184 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP058-hum02 (p. ej., SEQ ID NO: 162 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 178 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP058-hum03 (p. ej., SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 180 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP058-hum07 (p. ej., SEQ ID NO: 164 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 182 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP058-hum12 (p. ej., SEQ ID NO: 162 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2), y SEQ ID NO: 174 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP058-Clon-K (p. ej., SEQ ID NO:

- 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2), y SEQ ID NO: 180 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP058-Clon-N (p. ej., SEQ ID NO: 158 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 172 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende además la región 4 del marco de cadena ligera (VLFW4) de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 186).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum01 (p. ej., SEQ ID NO: 124 (VHFW1), SEQ ID NO: 132 (VHFW2) y SEQ ID NO: 144 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-hum01 (p. ej., SEQ ID NO: 160 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 176 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum02 (p. ej., SEQ ID NO: 124 (VHFW1), SEQ ID NO: 132 (VHFW2) y SEQ ID NO: 144 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-hum02 (p. ej., SEQ ID NO: 162 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 178 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum03 (p. ej., SEQ ID NO: 128 (VHFW1), SEQ ID NO: 132 (VHFW2) y SEQ ID NO: 146 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-hum03 (p. ej., SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 180 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum04 o BAP058-Clon-L (p. ej., SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 134 (VHFW2) y SEQ ID NO: 148 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-hum04 o BAP058-Clon-L (p. ej., SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 174 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum05 (p. ej., SEQ ID NO: 128 (VHFW1), SEQ ID NO: 138 (VHFW2) y SEQ ID NO: 150 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-hum05 (p. ej., SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 174 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum06 o BAP058-Clon-M (p. ej., SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 136 (VHFW2) y SEQ ID NO: 146 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-hum06 o BAP058-Clon-M (p. ej., SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 174 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum07 (p. ej., SEQ ID NO: 124 (VHFW1), SEQ ID NO: 138 (VHFW2) y SEQ ID NO: 144 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-hum07 (p. ej., SEQ ID NO: 164 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 182 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum08 (p. ej., SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 140 (VHFW2) y SEQ ID NO: 150 (VHFW3)) y las regiones del marco de la cadena ligera 1-3 de BAP058-hum08 (p. ej., SEQ ID NO: 158 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2) y SEQ ID NO: 172 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum09 (p. ej., SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 136 (VHFW2) y SEQ ID NO: 146 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-hum09 (p. ej., SEQ ID NO: 160 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 176 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum10 (p. ej., SEQ ID NO: 130 (VHFW1), SEQ ID NO: 142 (VHFW2) y SEQ ID NO: 146 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-hum10 (p. ej., SEQ ID NO: 158 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2), y SEQ ID NO: 172 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum11 (p. ej., SEQ ID NO: 128 (VHFW1), SEQ ID NO: 132 (VHFW2) y SEQ ID NO: 146 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-hum11 (p. ej., SEQ ID NO: 158 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2), y SEQ ID NO: 172 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum12 (p. ej., SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 134 (VHFW2) y SEQ ID NO: 148 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-hum12 (p. ej., SEQ ID NO: 162 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2), y SEQ ID NO: 174 (VLFW3)).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum13 o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 128 (VHFW1), SEQ ID NO: 140 (VHFW2) y SEQ ID NO: 152 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-hum13 o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 166 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 184 (VLFW3)).

5 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum14 (p. ej., SEQ ID NO: 124 (VHFW1), SEQ ID NO: 132 (VHFW2) y SEQ ID NO: 144 (VHFW3)) y las regiones del marco de la cadena ligera 1-3 de BAP058-hum14 (p. ej., SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2), y SEQ ID NO: 172 (VLFW3)).

10 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum15 (p. ej., SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 136 (VHFW2) y SEQ ID NO: 146 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-hum15 (p. ej., SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2), y SEQ ID NO: 172 (VLFW3)).

15 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum16 (p. ej., SEQ ID NO: 124 (VHFW1), SEQ ID NO: 138 (VHFW2) y SEQ ID NO: 144 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-hum16 (p. ej., SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2), y SEQ ID NO: 172 (VLFW3)).

20 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-hum17 (p. ej., SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 140 (VHFW2) y SEQ ID NO: 150 (VHFW3)) y las regiones del marco de la cadena ligera 1-3 de BAP058-hum17 (p. ej., SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2), y SEQ ID NO: 172 (VLFW3)).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las regiones marco de la cadena pesada 1-3 de BAP058-Clon-N (p. ej., SEQ ID NO: 128 (VHFW1), SEQ ID NO: 132 (VHFW2) y SEQ ID NO: 146 (VHFW3)) y las regiones 1-3 del marco de la cadena ligera de BAP058-Clon-N (p. ej., SEQ ID NO: 158 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2), y SEQ ID NO: 172 (VLFW3)).

25 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende además la región estructural de la cadena pesada 4 (VHFW4) de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 154) y la región 4 del marco de cadena ligera (VLFW4) de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O (p. ej., SEQ ID NO: 186).

35 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una región marco de cadena pesada que tiene una combinación de regiones marco FW1, FW2 y FW3 como se muestra en las FIG. 4 o 6 En otra realización, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena ligera que tiene una combinación de regiones marco FW1, FW2 y FW3 como se muestra en las FIG. 4 o 6 En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada que tiene una combinación de regiones marco FW1, FW2 y FW3 como se muestra en las FIG. 4 o 6, y una región estructural de cadena ligera que tiene una combinación de regiones estructurales FW1, FW2 y FW3 como se muestra en las FIG. 4 o 6

40 En una realización, el dominio variable de cadena ligera o pesada, o ambos, de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una secuencia de aminoácidos, que es sustancialmente idéntica a un aminoácido descrito en este documento, p. ej., al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntico a una región variable de un anticuerpo descrito en este documento, p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o que difiere en al menos 1 ó 5 residuos, pero menos de 40, 30, 20 ó 10 residuos, de una región variable de un anticuerpo descrito en el presente documento.

50 En una realización, la región variable de cadena pesada o ligera, o ambas, de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico descrita en este documento o un ácido nucleico que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico descrita en este documento. (p. ej., una secuencia de ácido nucleico como se muestra en las Tablas 1 y 2) o su complemento, p. ej., bajo rigurosidad baja, rigurosidad media o rigurosidad alta, u otra condición de hibridación descrita en el presente documento.

55 En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende al menos una, dos, tres o cuatro regiones de unión a antígeno, p. ej., regiones variables, que tienen una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (p. ej., una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%,

95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 1, 2, 5, 10 o 15 residuos de aminoácidos de las secuencias que se muestran en la Tabla 1. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye un dominio VH y/o VL codificado por un ácido nucleico que tiene una secuencia de nucleótidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (p. ej., una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las secuencias que se muestran en la Tabla 1).

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende al menos una, dos o tres CDR de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (p. ej., una secuencia idéntica en al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o eliminaciones, p. ej., sustituciones conservadas). En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende al menos una, dos o tres CDR de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (p. ej., una secuencia idéntica en al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o eliminaciones, p. ej., sustituciones conservadas). En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de regiones variables de cadena pesada y ligera que tienen una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1), o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (p. ej., una secuencia idéntica en al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o eliminaciones, p. ej., sustituciones conservadas).

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende al menos una, dos o tres CDR y/o bucles hipervariables de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo descrito en el presente documento. p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O, como se resume en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (p. ej., una secuencia idéntica en al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o eliminaciones, p. ej., sustituciones conservadas). En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende al menos una, dos o tres CDR y/o bucles hipervariables de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo descrito en el presente documento. p. ej., un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, o BAP058-Clon-O, como se resume en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (p. ej., una secuencia idéntica en al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o eliminaciones, p. ej., sustituciones conservadas). En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende las seis CDR y/o bucles hipervariables descritos en el presente documento, p. ej., descrito en la Tabla 1.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tiene una región variable que es idéntica en secuencia, o que difiere en 1, 2, 3 o 4 aminoácidos de una región variable descrita en este documento (p. ej., una región FR descrita en este documento).

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo completo o un fragmento del mismo (p. ej., un Fabuloso, F(ab')<sub>2</sub>, Fv, o un fragmento Fv de cadena sencilla (scFv)). En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo con especificidad única. La molécula de anticuerpo anti-PD-L1 también puede ser humanizada, quimérica, camélido, tiburón o en molécula de anticuerpo generada in vitro. En una realización, su molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es una molécula de anticuerpo humanizado. Las cadenas pesada y ligera de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 pueden ser de longitud completa (p. ej., un anticuerpo puede incluir al menos una y preferiblemente dos cadenas pesadas completas y al menos una y preferiblemente dos cadenas ligeras completas) o puede incluir un fragmento de unión a antígeno (p. ej., un Fabuloso, F(ab')<sub>2</sub>, Fv, un fragmento Fv de cadena sencilla, un anticuerpo de un solo dominio, un diacuerpo (dAb), un anticuerpo bivalente o un anticuerpo biespecífico o un fragmento del mismo, una variante del mismo de un solo dominio o un anticuerpo de camélido).

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 está en forma de una molécula de anticuerpo biespecífica o multiespecífica. En una realización, la molécula de anticuerpo biespecífico tiene una primera especificidad de unión por PD-L1 y una segunda especificidad de unión por TIM-3, LAG-3, CEACAM (p. ej., CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), PD-1 o PD-L2. En una realización, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a PD-L1 y TIM-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a PD-L1 y LAG-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a PD-L1 y CEACAM (p. ej., CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5). En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a PD-L1 y CEACAM-1. En otra realización más, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a PD-L1 y PD-1. En otra realización más, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a PD-L1 y PD-L2. Cualquier combinación de las moléculas antes mencionadas se puede hacer en una molécula de anticuerpo

multiespecífica, p. ej., un anticuerpo triespecífico que incluye una primera especificidad de unión a PD-L1 y una segunda y tercera especificidad de unión a uno o más de: TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), PD-1 o PD-L2. En realizaciones, la segunda y/o tercera especificidad de unión para TIM-3, LAG-3 y/o PD-1 incluye una secuencia de aminoácidos, o está codificada por una secuencia de nucleótidos como se describe en este documento (p. ej., como se revela en la sección titulada "Inhibidores de las moléculas del punto de control inmunitario" a partir de la página 218 a continuación (incluidas todas las publicaciones mencionadas en el mismo).

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa en combinación con una molécula biespecífica que comprende uno o más de: TIM-3, LAG-3, CEACAM (p. ej., CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), PD-1 o PD-L2. En una realización, la molécula de anticuerpo biespecífico utilizada en combinación se une a CEACAM (p. ej., CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5) y LAG-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico utilizada en combinación se une a CEACAM (p. ej., CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5) y TIM-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico utilizada en combinación se une a LAG-3 y TIM-3.

En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tiene una región constante de cadena pesada (Fc) elegida entre, p. ej., las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE; particularmente, elegido de, p. ej., las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, más particularmente, la región constante de cadena pesada de IgG1 o IgG2 (por ejemplo, IgG1, IgG2 o IgG4 humana). En una realización, la región constante de cadena pesada es IgG1 humana. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tiene una región constante de cadena ligera elegida entre, p. ej., las regiones constantes de cadena ligera de kappa o lambda, preferiblemente kappa (p. ej., kappa humano). En una realización, la región constante se altera, p. ej., mutado, para modificar las propiedades de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 (p. ej., para aumentar o disminuir uno o más de: Unión al receptor Fc, glicosilación de anticuerpos, número de residuos de cisteína, función de las células efectoras o función del complemento). Por ejemplo, la región constante está mutada en las posiciones 296 (M a Y), 298 (S a T), 300 (T a E), 477 (H a K) y 478 (N a F) para alterar la unión del receptor Fc (p. ej., las posiciones mutadas corresponden a las posiciones 132 (M a Y), 134 (S a T), 136 (T a E), 313 (H a K) y 314 (N a F) de SEQ ID NO: 212 o 214; o posiciones 135 (M a Y), 137 (S a T), 139 (T a E), 316 (H a K) y 317 (N a F) de SEQ ID NO: 215, 216, 217 o 218). En otra realización, la región constante de la cadena pesada de una IgG4, p. ej., una IgG4 humana, está mutada en la posición 228 (p. ej., Detener), p. ej., como se muestra en la Tabla 3. En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 comprenden una IgG4 humana mutada en la posición 228 (p. ej., Detener), p. ej., como se muestra en la Tabla 3; y una región constante de cadena ligera kappa, p. ej., como se muestra en la Tabla 3. En otra realización más, la región constante de la cadena pesada de una IgG1, p. ej., una IgG1 humana, está mutada en una o más de la posición 297 (p. ej., N a A), posición 265 (p. ej., D a A), posición 329 (p. ej., P a A), posición 234 (p. ej., L a A), o la posición 235 (p. ej., L a A), p. ej., como se muestra en la Tabla 3. En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 comprenden una IgG1 humana mutada en una o más de las posiciones mencionadas anteriormente, p. ej., como se muestra en la Tabla 3; y una región constante de cadena ligera kappa, p. ej., como se muestra en la Tabla 3.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se aísla o se recombinante.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es una molécula de anticuerpo humanizado.

La divulgación también presenta una molécula de ácido nucleico que comprende una o ambas secuencias de nucleótidos que codifican regiones variables de cadena ligera y pesada, CDR, bucles hipervariables, regiones flanqueantes de las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, como se describe en este documento. En ciertas realizaciones, la secuencia de nucleótidos que codifica la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tiene codones optimizados. Por ejemplo, la descripción presenta un primer y segundo ácido nucleico que codifica regiones variables de cadena pesada y ligera, respectivamente, de una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 elegida entre una o más de, p. ej., any of BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O, como se resume en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma. Por ejemplo, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos como se establece en las Tablas 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (p. ej., una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las secuencias que se muestran en las Tablas 1 y 2).

En otras realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena pesada y/o una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1; o la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas.

En otras realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena ligera y/o una región constante de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla



1; o la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (p. ej., una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas.

Las secuencias de nucleótidos antes mencionadas que codifican el dominio variable y las regiones constantes de la cadena ligera y pesada anti-PD-L1 pueden estar presentes en una molécula de ácido nucleico separada, o en la misma molécula de ácido nucleico. En ciertas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia líder.

En ciertas realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR, o bucles hipervariables, de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a eso (p. ej., una secuencia idéntica en al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o eliminaciones, p. ej., sustituciones conservadas).

En otra realización, la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR, o bucles hipervariables, de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a eso (p. ej., una secuencia idéntica en al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o eliminaciones, p. ej., sustituciones conservadas).

En otra realización más, la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR, o bucles hipervariables, de regiones variables de cadena ligera y pesada que tienen una secuencia de aminoácidos como se establece en Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (p. ej., una secuencia idéntica en al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o eliminaciones, p. ej., sustituciones conservadas).

En otra realización, la molécula de ácido nucleico incluye una o más regiones marco de cadena pesada (p. ej., cualquiera de VHFW1 (tipo a), VHFW1 (tipo b), VHFW1 (tipo c), VHFW1 (tipo d), VHFW2 (tipo a), VHFW2 (tipo a'), VHFW2 (tipo b), VHFW2 (tipo c), VHFW2 (tipo d), VHFW2 (tipo e), VHFW3 (tipo a), VHFW3 (tipo b), VHFW3 (tipo c), VHFW3 (tipo d), VHFW3 (tipo e), o VHFW4, o cualquier combinación de los mismos, p. ej., una combinación de estructura como se describe en este documento) para cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon- N, o BAP058-Clon-O, como se resume en la Tabla 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma. Por ejemplo, la molécula de ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos como se establece en las Tablas 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (p. ej., una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las secuencias que se muestran en las Tablas 1 y 2).

En otra realización, la molécula de ácido nucleico incluye una o más regiones marco de cadena ligera (p. ej., cualquiera de VLFW1 (tipo a), VLFW1 (tipo b), VLFW1 (tipo c), VLFW1 (tipo d), VLFW1 (tipo e), VLFW1 (tipo f), VLFW2 (tipo a), VLFW2 (tipo c), VLFW3 (tipo a), VLFW3 (tipo b), VLFW3 (tipo c), VLFW3 (tipo d), VLFW3 (tipo e), VLFW3 (tipo f), VLFW3 (tipo g) o VLFW4, o cualquier combinación del mismo, p. ej., una combinación de estructura como se describe en este documento) para cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon- N, o BAP058-Clon-O, como se resume en la Tabla 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma. Por ejemplo, la molécula de ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos como se establece en las Tablas 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (p. ej., una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las secuencias que se muestran en las Tablas 1 y 2).

En otra realización, la molécula de ácido nucleico incluye una o más regiones marco de cadena pesada y una o más regiones marco de cadena ligera como se describe en el presente documento. Las regiones marco de la cadena pesada y ligera pueden estar presentes en el mismo vector o en vectores separados.

En otro aspecto, la solicitud presenta células huésped y vectores que contienen los ácidos nucleicos descritos en el presente documento. Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en un solo vector o en vectores separados presentes en la misma célula huésped o en una célula huésped separada. La célula huésped puede ser una célula eucariota, p. ej., una célula de mamífero, una célula de insecto, una célula de levadura o una célula procariótica, por ejemplo, *E. coli*. Por ejemplo, la célula de mamífero puede ser una célula cultivada o una línea celular. Ejemplos de células de mamífero incluyen líneas de células linfocíticas (p. ej., NSO), células de ovario de hámster chino (CHO), células COS, células de ovocitos y células de un animal transgénico, p. ej., células epiteliales mamarias.

La divulgación también presenta un método para proporcionar una molécula de anticuerpo descrita en este documento. El método incluye: proporcionar un antígeno PD-L1 (p. ej., un antígeno que comprende al menos una porción de un

epítopo PD-L1); obtener una molécula de anticuerpo que se una específicamente al polipéptido PD-L1; y evaluar si la molécula de anticuerpo se une específicamente al polipéptido PD-L1, o evaluar la eficacia de la molécula de anticuerpo en la modulación, p. ej., inhibiendo, la actividad del PD-L1. El método puede incluir además la administración de la molécula de anticuerpo a un sujeto, p. ej., un animal humano o no humano.

- 5 La descripción proporciona además, composiciones, p. ej., composiciones farmacéuticas, que incluyen un vehículo, excipiente o estabilizador farmacéuticamente aceptable, y al menos una de las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 descritas en el presente documento. En una realización, la composición, p. ej., la composición farmacéutica, incluye una combinación de la molécula de anticuerpo y uno o más agentes, p. ej., un agente terapéutico u otra molécula de anticuerpo, como se describe en este documento. En una realización, la molécula de anticuerpo se conjuga con un
- 10 marcador o un agente terapéutico.

Las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 descritas en el presente documento pueden inhibir, reducir o neutralizar una o más actividades de PD-L1, lo que da como resultado el bloqueo o la reducción de un punto de control inmunitario. En una realización, la molécula de anticuerpo da como resultado uno o más de: un aumento en los linfocitos que se infiltran en el tumor, un aumento en la proliferación mediada por el receptor de células T, una disminución en la evasión

15 inmune por parte de las células cancerosas, restauración de la función de las células efectoras (p. ej., uno o más de la proliferación de células T, la secreción de IFN- $\gamma$  o la función citolítica), la inhibición de la función de las células T reguladoras o un efecto sobre la actividad de múltiples tipos de células, como las células T reguladoras, las células T efectoras y las células NK). Por lo tanto, dichas moléculas de anticuerpo se pueden usar para tratar o prevenir trastornos en los que se desea potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto.

## 20 Usos de las moléculas de anticuerpos anti-PD-L1

Por consiguiente, en otro aspecto, se proporciona un método para modular una respuesta inmunitaria en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en el presente documento (p. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula de anticuerpo anti-PD-L1), sola o en combinación con uno o más agentes o procedimientos, de manera que se modula la respuesta inmunitaria en el sujeto. En una

25 realización, la molécula de anticuerpo potencia, estimula o aumenta la respuesta inmunitaria en el sujeto. El sujeto puede ser un mamífero, p. ej., un primate, preferiblemente un primate superior, p. ej., un humano (p. ej., un paciente que tiene, o está en riesgo de tener, un trastorno descrito en este documento). En una realización, el sujeto necesita potenciar una respuesta inmunitaria. En una realización, el sujeto tiene, o está en riesgo de tener, un trastorno descrito en este documento, p. ej., un cáncer o un trastorno infeccioso como se describe en este documento. En ciertas

30 realizaciones, el sujeto está inmunocomprometido o corre el riesgo de estarlo. Por ejemplo, el sujeto está pasando o ha pasado por un tratamiento quimioterapéutico y/o radioterapia. Alternativamente, o en combinación, el sujeto está inmunocomprometido, o corre el riesgo de estarlo, como resultado de una infección.

En un aspecto, un método de tratamiento (p. ej., uno o más de reducir, inhibir o retrasar la progresión) se proporciona un cáncer o un tumor en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en este documento, p. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula de anticuerpo anti-PD-L1, sola o en combinación con uno o más agentes o procedimientos. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un modulador de una molécula coestimuladora (p. ej., un

35 agonista de una molécula coestimuladora) o un modulador de una molécula inhibidora (p. ej., un inhibidor de un inhibidor del punto de control inmunitario), p. ej., como se describe en este documento.

En determinadas realizaciones, el cáncer tratado con la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye, entre otros, un tumor sólido, un cáncer hematológico (p. ej., leucemia, linfoma, mieloma, p. ej., mieloma múltiple) y una lesión metastásica. En una realización, el cáncer es un tumor sólido. Ejemplos de tumores sólidos incluyen malignidades, p. ej., sarcomas y carcinomas, p. ej., adenocarcinomas y carcinomas, de los diversos sistemas de órganos, como los

40 que afectan al pulmón, mama, ovario, linfoides, gastrointestinal (p. ej., colon), anal, genitales y tracto genitourinario (p. ej., renal, urotelial, células de la vejiga, próstata), faringe, SNC (p. ej., cerebro, células neurales o gliales), cabeza y cuello, piel (p. ej., melanoma), un cáncer de nasofaringe, p. ej., carcinoma nasofaríngeo metastásico o localmente

45 recurrente diferenciado o indiferenciado), y páncreas, así como adenocarcinomas que incluyen neoplasias malignas tales como cáncer de colon, cáncer de recto, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de intestino delgado y cáncer del esófago. El cáncer puede estar en una etapa temprana,

50 intermedia, tardía o cáncer metastásico.

En una realización, el cáncer se elige de un cáncer de pulmón (p. ej., un cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) (p. ej., un NSCLC con histología escamosa y/o no escamosa, o un adenocarcinoma NSCLC)), un melanoma (p. ej., un melanoma avanzado), un cáncer renal (p. ej., un carcinoma de células renales), un cáncer de hígado, un mieloma (p. ej., un mieloma múltiple), un cáncer de próstata, un cáncer de mama (p. ej., un cáncer de mama que no

55 expresa uno, dos o todos los receptores de estrógeno, receptores de progesterona o Her2/neu, p. ej., un cáncer de mama triple negativo), un cáncer colorrectal, un cáncer de páncreas, un cáncer de cabeza y cuello (p. ej., carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer anal, cáncer gastroesofágico, cáncer de tiroides, cáncer de cuello uterino, una enfermedad linfoproliferativa (p. ej., una enfermedad linfoproliferativa posterior al trasplante) o un cáncer hematológico, un linfoma de células T, un linfoma de células B, un linfoma no Hodgkin o una leucemia (p.

60 ej., una leucemia mieloide o una leucemia linfocítica).

En otra realización, el cáncer se elige de un carcinoma (p. ej., carcinoma avanzado o metastásico), melanoma o carcinoma de pulmón, p. ej., un carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

En una realización, el cáncer es un linfoma, p. ej., linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin.

- 5 En una realización, el cáncer es un cáncer de mama, p. ej., cáncer de mama metastásico.

En una realización, el cáncer es leucemia, p. ej., leucemia mielógena crónica.

En una realización, el cáncer es un cáncer de cabeza y cuello, p. ej., carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC).

En una realización, el cáncer es un síndrome mielodisplásico.

- 10 En una realización, el cáncer es un cáncer de vejiga (p. ej., carcinoma de células de transición).

En una realización, el cáncer es un cáncer de colon.

En una realización, el cáncer es un cáncer de pulmón, p. ej., un cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), p. ej., NSCLC en etapa IV o recurrente, un adenocarcinoma de NSCLC o un carcinoma de células escamosas de NSCLC o cáncer de pulmón de células pequeñas.

- 15 En una realización, el cáncer es cáncer de piel, p. ej., melanoma (p. ej., melanoma en estadio III o IV) o carcinoma de células de Merkel. En una realización, el cáncer es un melanoma, p. ej., un melanoma avanzado. En una realización, el cáncer es un melanoma avanzado o irreseccable que no responde a otras terapias. En otras realizaciones, el cáncer es un melanoma con una mutación BRAF (p. ej., una mutación BRAF V600). En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra después del tratamiento con un anticuerpo anti-CTLA-4 (p. ej., ipilimumab) con o sin un inhibidor de BRAF (p. ej., vemurafenib o dabrafenib).
- 20

En otra realización, el cáncer es un hepatocarcinoma, p. ej., un hepatocarcinoma avanzado, con o sin infección viral, p. ej., una hepatitis viral crónica.

En otra realización, el cáncer es un cáncer de próstata, p. ej., un cáncer de próstata avanzado.

En otra realización más, el cáncer es un mieloma, p. ej., mieloma múltiple.

- 25 En otra realización más, el cáncer es un cáncer renal, p. ej., un carcinoma de células renales (CCR) (p. ej., un RCC metastásico o carcinoma de células renales de células claras (CCRCC), p. ej., carcinoma de células renales de células claras avanzado o metastásico).

- 30 En una realización, el microambiente del cáncer tiene un nivel elevado de expresión de PD-L1. Alternativamente, o en combinación, el microambiente del cáncer puede tener una mayor expresión de IFN $\gamma$  y/o CD8. En una realización, alternativamente o en combinación, el sujeto tiene un nivel elevado de expresión de Bim (p. ej., en células T PD-1 CD8 en comparación con células T PD-1-CD8).

- 35 En algunas realizaciones, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, un tumor que tiene uno o más niveles o expresión altos de PD-L1, o que es un linfocito infiltrante de tumores (TIL) (p. ej., como tener un mayor número de TIL), o ambos. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, un tumor que tiene un alto nivel o expresión de PD-L1 y que es TIL. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento incluyen además la identificación de un sujeto basándose en que tiene un tumor que tiene uno o más niveles o expresión altos de PD-L1, o que es TIL, o ambos. En ciertas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento incluyen además la identificación de un sujeto basándose en que tiene un tumor que tiene un alto nivel o expresión de PD-L1 y que es TIL. En algunas realizaciones, los tumores que son TIL son positivos para CD8 e IFN $\gamma$ . En algunas realizaciones, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, un alto porcentaje de células que son positivas para uno, dos o más de PD-L1, CD8 y/o IFN $\gamma$ . En ciertas realizaciones, el sujeto tiene o se identifica que tiene un alto porcentaje de células que son positivas para todos los PD-L1, CD8 e IFN $\gamma$ . El sujeto puede ser identificado antes, durante o después de recibir una terapia, p. ej., una terapia de molécula de anticuerpo anti-PD-L1 y/u otra terapia como se describe en este documento. En una realización, el sujeto se identifica antes de recibir una terapia, p. ej., una terapia como se describe en este documento (p. ej., antes del inicio de una terapia o entre intervalos de tratamiento).
- 40
- 45

- 50 En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente incluyen además identificar a un sujeto basándose en que tiene un alto porcentaje de células que son positivas para uno, dos o más de PD-L1, CD8 y/o IFN $\gamma$ . En ciertas realizaciones, los métodos descritos en el presente incluyen además la identificación de un sujeto basándose en que tiene un alto porcentaje de células que son positivas para todos los PD-L1, CD8 e IFN $\gamma$ . En algunas realizaciones, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, uno, dos o más de PD-L1, CD8 y/o IFN $\gamma$ , y uno o más de un cáncer de pulmón, p. ej., cáncer de pulmón de células escamosas o adenocarcinoma de pulmón; un cáncer de cabeza y cuello; un cáncer de cuello uterino de células escamosas; un cáncer de estómago; un cáncer de esófago; un cáncer de tiroides; un melanoma y/o un cáncer nasofaríngeo (NPC). En determinadas realizaciones, los métodos descritos en el presente

documento describen además la identificación de un sujeto en función de tener uno, dos o más de PD-L1, CD8 y/o IFN $\gamma$ , y uno o más de un cáncer de pulmón, p. ej., cáncer de pulmón de células escamosas o adenocarcinoma de pulmón; un cáncer de cabeza y cuello; un cáncer de cuello uterino de células escamosas; un cáncer de estómago; un cáncer de tiroides; un melanoma y/o un cáncer nasofaríngeo. El sujeto puede ser identificado antes, durante o después de recibir una terapia, p. ej., una terapia de molécula de anticuerpo anti-PD-L1 y/u otra terapia como se describe en este documento. En una realización, el sujeto se identifica antes de recibir una terapia, p. ej., una terapia como se describe en este documento (p. ej., antes del inicio de una terapia o entre intervalos de tratamiento).

Los métodos y composiciones descritos en el presente documento son útiles para tratar lesiones metastásicas asociadas con los cánceres antes mencionados.

La divulgación proporciona además un método para tratar una enfermedad infecciosa en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en este documento, sola o en combinación con uno o más agentes o procedimientos. En una realización, la enfermedad de infección se elige entre hepatitis (p. ej., infección por hepatitis C) o sepsis.

Además, la divulgación proporciona un método para potenciar una respuesta inmunitaria a un antígeno en un sujeto, que comprende administrar al sujeto: (i) el antígeno; y (ii) una molécula de anticuerpo anti-PD-L1, de modo que se potencie una respuesta inmunitaria al antígeno en el sujeto. El antígeno puede ser, por ejemplo, un antígeno tumoral, un antígeno viral, un antígeno bacteriano o un antígeno de un patógeno.

La molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se puede administrar al sujeto por vía sistémica (p. ej., por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, rectal, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, transdérmica o por inhalación o instalación intracavitaria), tópicamente, o mediante aplicación en membranas mucosas, tales como la nariz, la garganta y los bronquios.

Las dosis y los regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 pueden ser determinados por un experto en la materia. En determinadas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra mediante inyección (p. ej., por vía subcutánea o intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, p. ej., aproximadamente 5 a 25 mg/kg, aproximadamente 10 a 20 mg/kg, aproximadamente 1 a 5 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg. El horario de dosificación puede variar de p. ej., una vez a la semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra a una dosis de aproximadamente 10 a 20 mg/kg cada dos semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra sola o en combinación (p. ej., en combinación con una molécula de anticuerpo anti-LAG-3), a una dosis de menos de, o aproximadamente, 5 mg/kg; menos de, o aproximadamente, 4 mg/kg; menos de, o aproximadamente, 3 mg/kg; menos de, o aproximadamente, 2 mg/kg; menos de, o aproximadamente, 1 mg/kg, cada dos semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra a una dosis de 1 a 5 mg/kg cada dos semanas; 1 a 4 mg/kg en semanas alternas, 1 a 3 mg/kg en semanas alternas o 1 a 2 mg/kg en semanas alternas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra, sola o en combinación (p. ej., en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-L1) a una dosis de 1 a 5 mg/kg cada dos semanas; 1 a 4 mg/kg en semanas alternas, 1 a 3 mg/kg en semanas alternas o 1 a 2 mg/kg en semanas alternas.

Las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento se pueden usar en los métodos descritos en el presente documento, aunque en su lugar se pueden usar otros anticuerpos anti-PD-L1, o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 de la divulgación.

#### Terapias combinadas

Los métodos y composiciones descritos en este documento se pueden usar en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas. En una realización, los métodos descritos aquí incluyen administrar al sujeto una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe aquí, en combinación con un agente o procedimiento o realización terapéutica, en una cantidad efectiva para tratar o prevenir un trastorno. La molécula de anticuerpo anti-PD-L1 y el agente o procedimiento terapéutico o realización pueden administrarse simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Cualquier combinación y secuencia de moléculas de anticuerpos anti-PD-L1 y otros agentes, procedimientos o modalidades terapéuticas (p. ej., como se describe en este documento). La molécula de anticuerpo y/u otros agentes, procedimientos o modalidades terapéuticas pueden administrarse durante periodos de trastorno activo, o durante un periodo de remisión o enfermedad menos activa. La molécula de anticuerpo se puede administrar antes del otro tratamiento, al mismo tiempo que el tratamiento, después del tratamiento o durante la remisión del trastorno.

En ciertas realizaciones, los métodos y composiciones descritos en el presente documento se administran en combinación con una o más de otras moléculas de anticuerpo, quimioterapia, otra terapia contra el cáncer (p. ej., terapias dirigidas contra el cáncer, terapia génica, terapia viral, terapia de ARN, trasplante de médula ósea, nanoterapia o fármacos oncolíticos), agentes citotóxicos, terapias inmunológicas (p. ej., citocinas o inmunoterapias basadas en células), procedimientos quirúrgicos (p. ej., lumpectomía o mastectomía) o procedimientos de radiación, o una combinación de cualquiera de los anteriores. La terapia adicional puede ser en forma de terapia adyuvante o neoadyuvante. En algunas realizaciones, la terapia adicional es un inhibidor enzimático (p. ej., un inhibidor enzimático de molécula pequeña) o un inhibidor metastásico. Agentes de ejemplo citotóxicos que se pueden administrar en

combinación incluyen agentes antimicrotúbulos, inhibidores de la topoisomerasa, antimetabolitos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides de la vinca, agentes intercalantes, agentes capaces de interferir con una ruta de transducción de señales, agentes que promueven la apoptosis, inhibidores del proteosoma y radiación (p. ej., irradiación local o de todo el cuerpo (p. ej., radiación gamma). En otras realizaciones, la terapia adicional es cirugía o radiación, o una combinación de las mismas. En otras realizaciones, la terapia adicional es una terapia dirigida a una o más vías de PI3K/AKT/mTOR, un inhibidor de HSP90 o un inhibidor de tubulina.

Alternativamente, o en combinación con las combinaciones mencionadas anteriormente, los métodos y composiciones descritos en el presente documento se pueden administrar en combinación con uno o más de: un inmunomodulador (p. ej., un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula inhibidora, p. ej., una molécula de punto de control inmunitario); una vacuna, p. ej., una vacuna terapéutica contra el cáncer; u otras formas de inmunoterapia celular.

Las combinaciones y usos ejemplares no limitativos de las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 incluyen los siguientes.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un modulador de una molécula coestimuladora o una molécula inhibidora, p. ej., un ligando o receptor coinhibidor.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un modulador, p. ej., agonista, de una molécula coestimuladora. En una realización, el agonista de la molécula coestimuladora se elige entre un agonista (p. ej., un anticuerpo agonista o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o una fusión soluble) de ligando OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o CD83.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un inhibidor de una molécula inhibidora (o de punto de control inmunitario) elegida entre PD-1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (p. ej., CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFR beta. La inhibición de una molécula inhibidora se puede realizar mediante inhibición a nivel de ADN, ARN o proteína. En realizaciones, un ácido nucleico inhibidor (p. ej., un dsRNA, siRNA o shRNA), puede usarse para inhibir la expresión de una molécula inhibidora. En otras realizaciones, el inhibidor de una señal inhibidora es un polipéptido p. ej., un ligando soluble, o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a la molécula inhibidora. En una realización, el inhibidor es un ligando soluble (p. ej., un CTLA-4-Ig), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a PD-1, PD-L2 o CTLA-4. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se puede administrar en combinación con un anticuerpo anti-CTLA-4, p. ej., ipilimumab, por ejemplo, para tratar un cáncer (p. ej., un cáncer elegido entre: un melanoma, p. ej., un melanoma metastásico; un cáncer de pulmón, p. ej., un carcinoma de pulmón de células no pequeñas; o un cáncer de próstata). En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra después del tratamiento con un anticuerpo anti-CTLA-4 (p. ej., ipilimumab) con o sin un inhibidor de BRAF (p. ej., vemurafenib o dabrafenib).

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-TIM-3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-TIM-3 (o fragmentos de unión a antígeno del mismo).

En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM (p. ej., CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), p. ej., una molécula de anticuerpo anti-CEACAM. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM-1, p. ej., una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-1. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM-5, p. ej., una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-5.

La combinación de anticuerpos mencionados en este documento se puede administrar por separado, p. ej., como anticuerpos separados o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, o unidos, p. ej., como una molécula de anticuerpo biespecífica o trispecífica. En una realización, un anticuerpo biespecífico que incluye una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 y un anti-TIM-3, anti-CEACAM (p. ej., CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), o anticuerpo anti-LAG-3, o uno de sus fragmentos de unión a antígeno. En ciertas realizaciones, la combinación de anticuerpos mencionados en este documento se usa para tratar un cáncer, p. ej., un cáncer como se describe en este documento (p. ej., un tumor sólido o una malignidad hematológica).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo (p. ej., anticuerpo mono, bi o trispecífico) para TIM-3, LAG-3 y/o PD-1 utilizado en cualquiera de los métodos y composiciones descritos en el presente documento incluye una secuencia de aminoácidos o está codificada por una secuencia de nucleótidos como se describe Aquí en (p. ej., como se describe en la sección titulada "Inhibidores de las moléculas del punto de control inmunitario" a partir de la página 218 a continuación (incluidas todas las publicaciones mencionadas en el mismo).

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con una citocina. La citocina se puede administrar como una fusión de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 o como composiciones separadas. En una realización, el anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con una, dos, tres o más citoquinas, p. ej., como una molécula de fusión o como composiciones separadas. En una realización, la citocina es una interleucina (IL) elegida entre una, dos, tres o más de IL-1, IL-2, IL-15 o IL-21. En determinadas realizaciones, la combinación de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 y la citoquina descrita en el presente documento se usa para tratar un cáncer, p. ej., un cáncer como se describe en este documento (p. ej., un tumor sólido).

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo específico contra un HLA C, p. ej., un anticuerpo específico para los receptores de tipo inmunoglobulina de células asesinas (también denominado en el presente documento "anticuerpo anti-KIR"). En ciertas realizaciones, la combinación de una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-KIR se usa para tratar un cáncer, p. ej., un cáncer como se describe en este documento (p. ej., un tumor sólido, p. ej., un tumor sólido avanzado).

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con una inmunoterapia celular (p. ej., provenza<sup>®</sup> (p. ej., Sipuleucel-T)), y opcionalmente en combinación con ciclofosfamida. En ciertas realizaciones, la combinación de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, Provenge<sup>®</sup> y/o ciclofosfamida se usa para tratar un cáncer, p. ej., un cáncer como se describe en este documento (p. ej., un cáncer de próstata, p. ej., un cáncer de próstata avanzado).

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con una vacuna, p. ej., una vacuna contra el cáncer, (p. ej., una vacuna contra el carcinoma renal de células dendríticas (DC-RCC)). En una realización, la vacuna se basa en péptidos, en ADN, en ARN o en antígenos, o en una combinación de los mismos. En realizaciones, la vacuna comprende uno o más péptidos, ácidos nucleicos (p. ej., ADN o ARN), antígenos o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, la combinación de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 y la vacuna DC-RCC se usa para tratar un cáncer, p. ej., un cáncer como se describe en este documento (p. ej., un carcinoma renal, p. ej., carcinoma metastásico de células renales (RCC) o carcinoma de células renales de células claras (CCRCC)).

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra en combinación con un adyuvante.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con quimioterapia y/o inmunoterapia. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede usarse para tratar un mieloma, sola o en combinación con uno o más de: quimioterapia u otros agentes anticancerígenos (p. ej., análogos de talidomida, p. ej., lenalidomida), un anticuerpo anti-TIM-3, células dendríticas pulsadas con antígeno tumoral, fusiones (p. ej., electrofusiones) de células tumorales y células dendríticas, o vacunación con inmunoglobulina idiotype producida por células plasmáticas malignas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa en combinación con un anticuerpo anti-TIM-3 para tratar un mieloma, p. ej., un mieloma múltiple.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa en combinación con quimioterapia para tratar un cáncer de pulmón, p. ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa con pulmón estándar, p. ej., NSCLC, quimioterapia, p. ej., terapia de doblete de platino, para tratar el cáncer de pulmón. En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa en combinación con un inhibidor de indolamina-pirrol 2,3-dioxigenasa (IDO) (p. ej., (4E)-4-[(3-cloro-4-fluoroanilino)-nitrosometiliden]-1,2,5-oxadiazol-3-amina (también conocido como INCB24360), indoximod (1-metil-D-triptófano),  $\alpha$ -ciclohexil-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-etanol (también conocido como NLG919), etc.)) en un sujeto con cáncer avanzado o metastásico (p. ej., un paciente con cáncer de NSCLC metastásico y recurrente).

En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa en combinación con uno o más de: una estrategia inmunológica (p. ej., interleucina-2 o interferón- $\alpha$ ), un agente dirigido (p. ej., un inhibidor de VEGF tal como un anticuerpo monoclonal contra VEGF); un inhibidor de tirosina quinasa de VEGF tal como sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib; un inhibidor de ARNi; o un inhibidor de un mediador aguas abajo de la señalización de VEGF, p. ej., un inhibidor del objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR), p. ej., everolimus y temsirolimus. Cualquiera de estas combinaciones se puede utilizar para tratar un cáncer renal, p. ej., carcinoma de células renales (CCR) (p. ej., carcinoma de células renales de células claras (CCRCC)) o RCC metastásico.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, p. ej., la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en este documento, se usa en combinación con un inhibidor de MEK (p. ej., un inhibidor de MEK como se describe en este documento). En algunas realizaciones, la combinación del anticuerpo anti-PD-L1 y el inhibidor de MEK se usa para tratar un cáncer (p. ej., un cáncer descrito en este documento). En algunas realizaciones, el cáncer tratado con la combinación se elige entre un melanoma, un cáncer colorrectal, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer de páncreas, un cáncer hematológico o un cáncer renal. En ciertas realizaciones, el cáncer incluye una mutación BRAF (p. ej., una mutación BRAF V600E), un BRAF de tipo salvaje, un KRAS de tipo salvaje o una mutación activadora de KRAS. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia o tardía.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa en combinación con uno, dos o todos los oxaliplatino, leucovorina o 5-FU (p. ej., un co-tratamiento FOLFOX). Como alternativa o en combinación, la combinación incluye además un inhibidor de VEGF (p. ej., un inhibidor de VEGF como se describe en este documento). En algunas realizaciones, la combinación del anticuerpo anti-PD-L1, el tratamiento conjunto con FOLFOX y el inhibidor de VEGF se usa para tratar un cáncer (p. ej., un cáncer descrito en este documento). En algunas realizaciones, el cáncer tratado con la combinación se elige entre un melanoma, un cáncer colorrectal, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer de páncreas, un cáncer hematológico o un cáncer renal. carcinoma celular. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia o tardía.

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra con un inhibidor de tirosina quinasa (p. ej., axitinib) para tratar el carcinoma de células renales y otros tumores sólidos.

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra con un agente dirigido al receptor 4-1BB (p. ej., un anticuerpo que estimula la señalización a través de 4-1BB (CD-137), p. ej., PF-2566). En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un inhibidor de tirosina quinasa (p. ej., axitinib) y un agente dirigido al receptor 4-1BB.

La molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se puede unir a una sustancia, p. ej., un agente o resto citotóxico (p. ej., un fármaco terapéutico; un compuesto que emite radiación; moléculas de origen vegetal, fúngico o bacteriano; o una proteína biológica (p. ej., una toxina proteica) o partícula (p. ej., una partícula viral recombinante, p. ej., a través de una proteína de cubierta viral). Por ejemplo, el anticuerpo se puede acoplar a un isótopo radiactivo tal como un emisor  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ , o un emisor  $\beta$  y  $\gamma$ .

Cualquier combinación y secuencia de moléculas de anticuerpos anti-PD-L1 y otros agentes, procedimientos o modalidades terapéuticas (p. ej., como se describe en este documento). La molécula de anticuerpo y/u otros agentes, procedimientos o modalidades terapéuticas pueden administrarse durante periodos de trastorno activo, o durante un periodo de remisión o enfermedad menos activa. La molécula de anticuerpo se puede administrar antes del otro tratamiento, al mismo tiempo que el tratamiento, después del tratamiento o durante la remisión del trastorno.

#### *Terapias combinadas adicionales*

Los métodos y composiciones descritos en este documento (p. ej., Los anticuerpos PD-L1 y los métodos para usarlos) se pueden usar en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas, p. ej., un segundo agente terapéutico elegido entre uno o más de los agentes enumerados en la Tabla 6. En una realización, los métodos descritos en este documento incluyen administrar al sujeto una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este documento (opcionalmente en combinación con uno o más inhibidores de PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (p. ej., CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), o CTLA-4)), incluyen además la administración de un segundo agente terapéutico elegido entre uno o más de los agentes enumerados en la Tabla 6, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir un trastorno, p. ej., un trastorno como se describe en este documento, p. ej., un cáncer. Cuando se administra en combinación, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, el agente adicional (p. ej., segundo o tercer agente), o todos, pueden administrarse en una cantidad o dosis mayor, menor o igual que la cantidad o dosis de cada agente utilizado individualmente, p. ej., como monoterapia. En ciertas realizaciones, la cantidad o dosis administrada del anticuerpo anti-PD-L1, el agente adicional (p. ej., segundo o tercer agente), o todos, es inferior (p. ej., al menos 20%, al menos 30%, al menos 40% o al menos 50%) que la cantidad o dosis de cada agente utilizado individualmente, p. ej., como monoterapia. En otras realizaciones, la cantidad o dosis del anticuerpo anti-PD-L1, el agente adicional (p. ej., segundo o tercer agente), o todos, que resultan en un efecto deseado (p. ej., tratamiento del cáncer) es menor (p. ej., al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 % o al menos un 50 % menos).

En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se elige entre uno o más de los agentes enumerados en la Tabla 6. En una realización, el cáncer se elige entre un cáncer de pulmón (p. ej., un cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) (p. ej., un NSCLC con histología escamosa y/o no escamosa, o un adenocarcinoma de NSCLC), o divulgado en una publicación enumerada en la Tabla 6. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se elige entre uno o más de: 1) un inhibidor de la proteína quinasa C (PKC); 2) un inhibidor de la proteína de choque térmico 90 (HSP90); 3) un inhibidor de una fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) y/o diana de rapamicina (mTOR); 4) un inhibidor del citocromo P450 (p. ej., un inhibidor de CYP17 o un inhibidor de 17alfa-hidroxilasa/C17-20 liasa); 5) un agente quelante de hierro; 6) un inhibidor de la aromatasa; 7) un inhibidor de p53, p. ej., un inhibidor de una interacción p53/Mdm2; 8) un inductor de apoptosis; 9) un inhibidor de la angiogénesis; 10) un inhibidor de la aldosterona sintasa; 11) un inhibidor del receptor suavizado (SMO); 12) un inhibidor del receptor de prolactina (PRLR); 13) un inhibidor de la señalización de Wnt; 14) un inhibidor de CDK4/6; 15) un inhibidor del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2)/receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR4); 16) un inhibidor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF); 17) un inhibidor de uno o más de c-KIT, liberación de histamina, Flt3 (p. ej., FLK2/STK1) o PKC; 18) un inhibidor de uno o más de VEGFR-2 (p. ej., FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT o Raf cinasa C; 19) un agonista de la somatostatina y/o un inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento; 20) un inhibidor de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK); 21) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R); 22) un inhibidor de la P-Glicoproteína 1; 23) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR); 24) un inhibidor de quinasa BCR-ABL; 25) un inhibidor de FGFR; 26) un inhibidor de CYP11B2; 27) un inhibidor de HDM2, p. ej., un inhibidor de la interacción HDM2-p53; 28) un inhibidor de una tirosina quinasa;

29) un inhibidor de c-MET; 30) un inhibidor de JAK; 31) un inhibidor de DAC; 32) un inhibidor de 11 $\beta$ -hidroxilasa; 33) un inhibidor de IAP; 34) un inhibidor de PIM quinasa; 35) un inhibidor de Porcupine; 36) un inhibidor de BRAF, p. ej., BRAF V600E o BRAF de tipo salvaje; 37) un inhibidor de HER3; 38) un inhibidor de MEK; o 39) un inhibidor de una quinasa de lípidos, p. ej., como se describe aquí y en la Tabla 6.

- 5 En una realización, el segundo agente terapéutico se elige entre uno o más de: Compuesto A8, Compuesto A17, Compuesto A23, Compuesto A24, Compuesto A27, Compuesto A29, Compuesto A33 y Compuesto A13.

En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se elige entre uno o más de: Compuesto A5, Compuesto A8, Compuesto A17, Compuesto A23, Compuesto A24, Compuesto A29 y Compuesto A40.

- 10 En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se elige entre uno o más de: Compuesto A9, Compuesto A16, Compuesto A17, Compuesto A21, Compuesto A22, Compuesto A25, Compuesto A28, Compuesto A48 y Compuesto 49.

- 15 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se administra a una dosis terapéutica o inferior a la terapéutica. En ciertas realizaciones, la concentración del segundo agente terapéutico que se requiere para lograr la inhibición, p. ej., la inhibición del crecimiento, es menor cuando el segundo agente terapéutico se administra en combinación con la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 que cuando el segundo agente terapéutico se administra individualmente. En ciertas realizaciones, la concentración de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 que se requiere para lograr la inhibición, p. ej., la inhibición del crecimiento, es menor cuando la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con el segundo agente terapéutico que cuando la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra individualmente. En ciertas realizaciones, en una terapia de combinación, la concentración del segundo agente terapéutico que se requiere para lograr la inhibición, p. ej., inhibición del crecimiento, es menor que la dosis terapéutica del segundo agente terapéutico como monoterapia, p. ej., 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 % o 80-90 % inferior. En ciertas realizaciones, en una terapia de combinación, la concentración de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 que se requiere para lograr la inhibición, p. ej., inhibición del crecimiento, es menor que la dosis terapéutica de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como monoterapia, p. ej., 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 % o 80-90 % inferior.

#### Características y realizaciones adicionales

- Alternativamente, o en combinación con los métodos descritos en el presente documento, la divulgación presenta un método para tratar (p. ej., inhibir, reducir, mejorar o prevenir) un trastorno, p. ej., una condición o trastorno hiperproliferativo (p. ej., un cáncer) en un sujeto. El método incluye administrar al sujeto una combinación de dos, tres o más agentes terapéuticos seleccionados de una, dos o todas las siguientes categorías (i)-(iii): (i) un agente que potencia el antígeno (p. ej., antígeno tumoral) presentación; (ii) un agente que mejora la respuesta de una célula efectora (p. ej., activación y/o movilización de células B y/o células T); o (iii) un agente que disminuye la inmunosupresión tumoral, tratando así el trastorno, p. ej., la condición o trastorno hiperproliferativo (p. ej., el cáncer). En algunas realizaciones, la combinación incluye un inhibidor de PD-L1 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este documento). El cáncer tratado puede ser, p. ej., un cáncer descrito en el presente documento, tal como cáncer de pulmón (escamoso), cáncer de pulmón (adenocarcinoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino (escamoso), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma, cáncer nasofaríngeo o cáncer de mama.

- Otra parte de la divulgación presenta un método para reducir una actividad (p. ej., crecimiento, supervivencia o viabilidad, o todos), de un hiperproliferativo (p. ej., una célula cancerosa). El método incluye poner en contacto la célula con una combinación de dos, tres o más agentes terapéuticos seleccionados de una, dos o todas las siguientes categorías (i)-(iii): (i) un agente que potencia el antígeno (p. ej., antígeno tumoral) presentación; (ii) un agente que mejora la respuesta de una célula efectora (p. ej., activación y/o movilización de células B y/o células T); o (iii) un agente que disminuye la inmunosupresión tumoral, reduciendo así la actividad en la célula hiperproliferativa. En algunas realizaciones, la combinación incluye un inhibidor de PD-L1 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este documento). El método se puede realizar en un sujeto, p. ej., como parte de un protocolo terapéutico. La célula cancerosa puede ser, p. ej., una célula de un cáncer descrito en el presente documento, como cáncer de pulmón (escamoso), cáncer de pulmón (adenocarcinoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino (escamoso), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma, cáncer nasofaríngeo o cáncer de mama.

- 50 En ciertas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, el método incluye además determinar el nivel y/o la distribución de una célula inmunitaria (p. ej., una célula T) infiltrado (p. ej., el nivel y/o distribución de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL)) en el sujeto. En una realización, el nivel y/o la distribución del infiltrado de células inmunitarias se determina *in vivo*, por ejemplo, de forma no invasiva (p. ej., mediante la detección de un anticuerpo contra un marcador de células T marcado de forma detectable utilizando una técnica de imagen adecuada, p. ej., tomografía por emisión de positrones (PET)). En otras realizaciones, el nivel del infiltrado de células inmunitarias se determina en una muestra (p. ej., una biopsia tumoral) adquirida del sujeto (p. ej., utilizando técnicas inmunohistoquímicas). En algunas realizaciones, un nivel elevado y/o una distribución más amplia de TIL en un cáncer, p. ej., un tumor, (p. ej., en relación con una referencia o un control) es indicativo de un mejor pronóstico para el sujeto, p. ej., resultado terapéutico más positivo. En algunas realizaciones, un nivel reducido y/o una distribución menos



generalizada de TIL en un cáncer, p. ej., un tumor, (p. ej., en relación con una referencia o un control) es indicativo de un peor pronóstico para el sujeto, p. ej., resultado terapéutico más negativo. En algunas realizaciones, la referencia es un sujeto en un intervalo de tiempo diferente, p. ej., antes o en una etapa anterior de la terapia). En realizaciones, en respuesta a un nivel bajo o no detectable de infiltrado tumoral en el sujeto, se administran uno o más agentes de las categorías (i) o (ii), o ambos (i) y (ii). En otras realizaciones, en respuesta a un nivel detectable, o un nivel elevado, de infiltrado tumoral en el sujeto, se administran uno o más agentes de la categoría (iii). Los pasos de detección también se pueden utilizar, p. ej., para controlar la eficacia de un agente terapéutico descrito en el presente documento. Por ejemplo, la etapa de detección se puede utilizar para controlar la eficacia de los agentes terapéuticos de las categorías (i), (ii) y/o (iii).

La divulgación también incluye una composición (p. ej., una o más composiciones o formas farmacéuticas), que incluye una combinación de dos, tres o más agentes terapéuticos seleccionados de una, dos o todas las siguientes categorías (i)-(iii): (i) un agente que potencia el antígeno (p. ej., antígeno tumoral) presentación; (ii) un agente que mejora la respuesta de una célula efectora (p. ej., activación y/o movilización de linfocitos B y/o linfocitos T); o (iii) un agente que disminuye la inmunosupresión tumoral. En algunas realizaciones, la combinación incluye un inhibidor de PD-L1 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este documento).

Otra parte más de la divulgación presenta una composición (p. ej., una o más composiciones o formas de dosificación como se describe en este documento), para usar en el tratamiento de un trastorno, p. ej., un cáncer. En realizaciones, la composición para uso incluye una combinación de dos, tres o más agentes terapéuticos seleccionados de una, dos o todas las siguientes categorías (i)-(iii): (i) un agente que potencia el antígeno (p. ej., antígeno tumoral) presentación; (ii) un agente que mejora la respuesta de una célula efectora (p. ej., activación y/o movilización de linfocitos B y/o linfocitos T); o (iii) un agente que disminuye la inmunosupresión tumoral. En algunas realizaciones, la combinación utilizada incluye un inhibidor de PD-L1 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este documento). El cáncer puede ser, p. ej., un cáncer descrito en el presente documento, tal como cáncer de pulmón (escamoso), cáncer de pulmón (adenocarcinoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino (escamoso), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma, cáncer nasofaríngeo o cáncer de mama.

Formulaciones, p. ej., formulaciones de dosificación y kits, p. ej., kits terapéuticos, que incluyen una combinación de dos, tres o más agentes terapéuticos elegidos de una, dos o todas las siguientes categorías (i)-(iii): (i) un agente que potencia el antígeno (p. ej., antígeno tumoral) presentación; (ii) un agente que mejora la respuesta de una célula efectora (p. ej., activación y/o movilización de linfocitos B y/o linfocitos T); o (iii) un agente que disminuye la inmunosupresión tumoral, reduciendo así la actividad en la célula, y (opcionalmente) también se describen instrucciones de uso. En algunas realizaciones, la combinación incluye un inhibidor de PD-L1 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este documento).

Las combinaciones de agentes terapéuticos descritas en este documento incluyen dos o más agentes terapéuticos descritos en este documento. Los agentes terapéuticos en la combinación pueden pertenecer a la misma categoría, p. ej., dos o más agentes terapéuticos de la categoría (i), o puede incluir al menos un agente de dos o más categorías (p. ej., un agente terapéutico de la categoría (i) combinado con un agente terapéutico de la categoría (ii)), como se describe a continuación. Ciertos agentes terapéuticos pueden pertenecer a dos o más categorías de las categorías (i)-(iii). Por ejemplo, un agente terapéutico (p. ej., un agonista de G1TR, un antagonista de IDO, un inhibidor de TGF- $\beta$ , entre otros) puede actuar como agente terapéutico en múltiples categorías.

En ciertas realizaciones, la combinación descrita en este documento incluye uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos que mejoran el antígeno (p. ej., presentación de antígeno tumoral) (denominada en el presente documento como una "combinación de presentación de antígeno"). En ciertas realizaciones, la combinación de presentación de antígenos incluye uno o más de: un agente que mejora la presentación de antígenos (p. ej., una vacuna, p. ej., una vacuna basada en células o antígenos); un agente que mejora la lisis de las células tumorales (p. ej., un virus oncolítico); un agente que estimula (p. ej., desinhibe) un fagocito, p. ej., un activador de interferón tipo I (IFN) (p. ej., un agonista de TLR, un agonista de receptor tipo RIG-I (RLR)) y/o un agente que activa y/o recluta una célula dendrítica o un macrófago (p. ej., un macrófago I), p. ej., un activador celular biespecífico o triespecífico.

En algunas realizaciones, la combinación de presentación de antígeno incluye uno, dos, tres, cuatro, cinco o más agentes terapéuticos elegidos entre: (i) un agonista de Stimulator of Interferon Genes (un agonista de STING), (ii) un agonista de un receptor tipo Toll (TLR) (p. ej., un agonista de TLR-3, -4, -5, -7, -8 o -9), (iii) un modulador de TIM-3 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-TIM-3), (iv) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), (v) un inhibidor de c-Met, (vi) un inhibidor de TGF $\beta$  (p. ej., un anticuerpo anti-TGF $\beta$ ), (vii) un inhibidor de IDO/TDO, (viii) un antagonista de A2AR, (ix) un virus oncolítico, (x) una vacuna (p. ej., una vacuna de armazón), o (xi) un activador celular biespecífico o triespecífico. Cualquier combinación de los agentes (i)-(xi) mencionados anteriormente puede usarse en la combinación de presentación de antígeno. En una realización ejemplar, la combinación de presentación de antígeno incluye un agonista de STING. En otra realización ejemplar, la combinación de presentación de antígeno incluye un agonista de TLR (p. ej., un agonista de TLR7). En otra realización ejemplar, la combinación de presentación de antígeno incluye un agonista de STING y un agonista de TLR (p. ej., un agonista de TLR7). En algunas realizaciones, la combinación de presentación de antígenos se elige entre un agonista de STING, un agonista de TLR, un antagonista de A2AR o un virus oncolítico o una combinación de los mismos y, opcionalmente, uno o más de (iii)-(vii) o (x) -(xi). En algunas realizaciones, la combinación de presentación de antígenos se elige entre

un agonista de STING o un agonista de TLR, o una combinación de ambos y, opcionalmente, uno o más de (iii)-(xi). En otra realización, la combinación de presentación de antígeno incluye un agonista de STING, un agonista de TLR (p. ej., un agonista de TLR7) y un modulador de TIM-3 (p. ej., un inhibidor anti-TIM-3). En otra realización, la combinación de presentación de antígeno incluye un agonista de STING, un agonista de TLR (p. ej., un agonista de TLR7) y un inhibidor de VEGFR. En otra realización, la combinación de presentación de antígeno incluye un agonista de STING, un agonista de TLR (p. ej., un agonista de TLR7) y un inhibidor de c-MET. En aún otras realizaciones, la combinación presentadora de antígenos incluye un virus oncolítico. En otras realizaciones, la combinación presentadora de antígenos incluye un virus oncolítico y una citocina, p. ej., un virus oncolítico que expresa uno o más de GM-CSF, o un CSF (p. ej., LCR1 o LCR2). En algunas realizaciones, la combinación presentadora de antígenos incluye un acoplador celular biespecífico o triespecífico, p. ej., una molécula de anticuerpo biespecífica o triespecífica para CD47 y CD19, con o sin un dominio Fc. En algunas realizaciones, la combinación presentadora de antígenos incluye un inhibidor de TGF $\beta$  (p. ej., un anticuerpo anti-TGF $\beta$ ). En otras realizaciones, la combinación presentadora de antígenos incluye un inhibidor de IDO/TDO. En aún otras realizaciones, la combinación presentadora de antígenos incluye un antagonista de A2AR. En aún otras realizaciones, la combinación presentadora de antígenos incluye una vacuna (p. ej., IL-2 en combinación con MUC1, o una vacuna basada en células dendríticas (p. ej., provenza<sup>®</sup>)). En aún otras realizaciones, la combinación presentadora de antígenos incluye una vacuna y un agonista de TLR (p. ej., un agonista de TLR como se describe en este documento). En cierta realización, la combinación de presentación de antígeno incluye una vacuna y un agonista de STING. En cierta realización, la combinación de presentación de antígeno incluye una vacuna, un agonista de STING y un agonista de TLR.

En determinadas realizaciones, la combinación incluye uno, dos, tres, cuatro, cinco o más agentes terapéuticos que potencian la respuesta de una célula efectora (denominada en el presente documento "combinación de células efectoras"). En algunas realizaciones, la combinación de células efectoras incluye un activador de linfocitos, p. ej., un activador de células NK y/o un activador de células T. En algunas realizaciones, la combinación de células efectoras activa (p. ej., desinhibe) un linfocito infiltrante de tumor (TIL), p. ej., una célula NK o una célula T. En algunas realizaciones, la combinación de células efectoras incluye un modulador de células NK elegido entre un modulador (p. ej., una molécula de anticuerpo) de un receptor NK (p. ej., un modulador de uno o más de NKG2A, KIR3DL, NKp46, MICA o CEACAM1); una interleucina o una variante de interleucina (p. ej., citocina IL-2, IL-15, IL-21, IL-13R o IL-12 o variante de las mismas, o una combinación de las mismas); un activador celular biespecífico o triespecífico (p. ej., una molécula de anticuerpo biespecífico de NKG2A y CD138, o una molécula de anticuerpo biespecífico de CD3 y TCR); una terapia con células NK; o una vacuna que incluye células NK y un antígeno/estimulante inmunológico. En algunas realizaciones, la combinación de células efectoras incluye un inmunomodulador (p. ej., uno o más de: un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario como se describe en este documento). En algunas realizaciones, la combinación de células efectoras incluye un modulador de células T elegido entre un inhibidor de un inhibidor de punto de control (p. ej., un inhibidor de uno o más de: PD-1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, VISTA, DKG- $\alpha$ , B7-H3, B7-H4, TIGIT, CTLA-4, BTLA, CD160, TIM1, IDO, LAIR1, IL-12, o una combinación de los mismos, p. ej., un inhibidor de PD-1 y TIM-3, o un inhibidor de PD-1 y LAG-3). En una realización, el inhibidor del punto de control es una molécula de anticuerpo (p. ej., un anticuerpo monoespecífico o biespecífico o un fragmento del mismo como se describe en este documento). Por ejemplo, el inhibidor del punto de control es una molécula de anticuerpo contra PD-1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, VISTA, B7-H4, CTLA-4 o TIGIT, o cualquier combinación de los mismos (p. ej. una combinación como se describe en este documento). En algunas realizaciones, la combinación de células efectoras incluye un modulador de células T elegido entre un agonista o un activador de una molécula coestimuladora. En una realización, el agonista de la molécula coestimuladora se elige entre un agonista (p. ej., un anticuerpo agonista o fragmento de unión a antígeno del mismo, o una fusión soluble) de GITR, OX40, ICOS, SLAM (p. ej., SLAMF7), HVEM, LUZ, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, CD7, Ligando NKG2C, NKp80, CD160, B7-H3 o CD83. En otras realizaciones, la combinación de células efectoras incluye un acoplador de células T biespecífico (p. ej., una molécula de anticuerpo biespecífico que se une a CD3 y un antígeno tumoral (p. ej., EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2 entre otros).

En algunas realizaciones, la combinación de células efectoras incluye uno, dos, tres, cuatro, cinco o más agentes terapéuticos elegidos entre: (i) un modulador GITR (p. ej., un agonista de GITR), (ii) un inhibidor de PD-L1 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este documento), (iii) un inhibidor de PD-1, (iv) un inhibidor de IAP (Inhibidor de Apoptosis PAGproteína), (v) un inhibidor de EGFR (mipidermal GRAMOfila Factor Rreceptor), (vi) un inhibidor de la diana de la rapamicina (mTOR), (vii) IL-15 o una variante de la misma, (viii) un inhibidor de CTLA-4, (ix) un activador de células T biespecífico (p. ej., una molécula de anticuerpo biespecífico que se une a CD3 y un antígeno tumoral (p. ej., EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2 entre otros), (x) un agonista de CD40 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-CD40), (xi) un agonista de OX40 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-OX40), o (xii) un agonista de CD27 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-CD27). Puede usarse cualquier combinación de los agentes mencionados anteriormente en la combinación de células efectoras. En una realización ejemplar, la combinación de células efectoras incluye un agonista de GITR. En otra realización, la combinación de células efectoras incluye un inhibidor de PD-L1 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este documento). En otra realización, la combinación de células efectoras incluye un inhibidor de PD-1. En otras realizaciones, la combinación de células efectoras incluye un agonista de GITR y un inhibidor de PD-L1. (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este documento). En otras realizaciones, la combinación de células efectoras incluye un agonista de GITR y un inhibidor de PD-1. En otras realizaciones, la combinación de células efectoras incluye un agonista de GITR, un inhibidor de PD-L1 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este

documento), y un inhibidor de PD-1. En otras realizaciones, la combinación de células efectoras incluye un inhibidor de PD-L1 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este documento) y un inhibidor de PD-1. En una realización, la combinación de células efectoras incluye un agonista de GITR y un inhibidor de IAP. En otra realización, la combinación de células efectoras incluye un agonista de GITR y un inhibidor de un inhibidor de EGFR. En otra realización más, la combinación de células efectoras incluye un agonista de GITR y un inhibidor de un inhibidor de mTOR. En una realización, la combinación de células efectoras incluye IL-15 o una variante de la misma. En una realización, la combinación de células efectoras incluye un inhibidor de CTLA-4. En una realización, la combinación de células efectoras incluye un acoplador de células T biespecífico (p. ej., una molécula de anticuerpo biespecífico que se une a CD3 y un antígeno tumoral (p. ej., EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2 entre otros). En una realización, la combinación de células efectoras incluye un agonista de CD40 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-CD40). En una realización, la combinación de células efectoras incluye un agonista de OX40 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-OX40). En una realización, la combinación de células efectoras incluye un agonista de CD27 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-CD27).

En ciertas realizaciones, la combinación incluye uno, dos, tres, cuatro, cinco o más agentes terapéuticos que disminuyen la inmunosupresión tumoral (denominada en el presente documento como una "combinación de inmunosupresión antitumoral"). En algunas realizaciones, la combinación modula la actividad o el nivel de uno o más de  $T_{\text{registro}}$ , macrófago 2 o MDSC. En algunas realizaciones, la combinación aumenta uno o más de polarización M2,  $T_{\text{registro}}$  agotamiento o reclutamiento de células T. En algunas realizaciones, la combinación de inmunosupresión antitumoral incluye uno, dos, tres, cuatro, cinco o más agentes terapéuticos elegidos entre: (i) un inmunomodulador (p. ej., uno o más de: un activador de una molécula coestimuladora (p. ej., un agonista de GITR), o un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario (p. ej., uno o más de PD-L1, PD-1, LAG-3, TIM-3 o CTLA-4), como se describe en este documento), (ii) un inhibidor de CSF-1/1R (p. ej., un inhibidor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF)), (iii) un inhibidor de IL-17, (iv) un inhibidor de IL-1beta, (v) un inhibidor de CXCR2, (vi) un inhibidor de una fosfoinositida 3-quinasa (PI3K, p. ej., PI3Kdelta o PI3Kgamma), (vii) un inhibidor de BAFF-R, (viii) un inhibidor de MALT-1BTK, (ix) un inhibidor de JAK, (x) un inhibidor de CRTH2, (xi) un inhibidor de VEGFR, (xiii) un IL-15 o una variante de la misma, (xiv) un inhibidor de CTLA-4, (xv) un inhibidor de IDO/TDO, (xvi) un antagonista de A2AR, (xvii) un inhibidor de TGFb o (xviii) un inhibidor de PFKFB3. En determinadas realizaciones, el inmunomodulador es un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario (p. ej., un inhibidor de PD-L1, PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (p. ej., CEACAM-1, -3 y/o -5), o CTLA-4, o cualquier combinación de los mismos). Puede usarse cualquier combinación de los agentes mencionados anteriormente en la combinación de inmunosupresión tumoral. En una realización ejemplar, la combinación de inmunosupresión antitumoral incluye uno, dos, tres, cuatro, cinco o más agentes terapéuticos elegidos entre un inhibidor de PD-L1 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este documento), un inhibidor de PD-1, un inhibidor de LAG-3, un modulador de TIM-3 (p. ej., un inhibidor anti-TIM-3), un agonista de GITR, un inhibidor de CSF-1/1R (p. ej., un inhibidor de M-CSF), un inhibidor de IL-17, un inhibidor de IL-1beta o un inhibidor de CXCR2. En una realización, la combinación de inmunosupresión antitumoral incluye uno, dos o todos los inhibidores de CSF-1/1R (p. ej., un inhibidor de M-CSF), un inhibidor de IL-17, un inhibidor de IL-1beta. En una realización, la combinación de inmunosupresión antitumoral incluye un inhibidor de IL-17, un inhibidor de CXCR2, un inhibidor de CRTH2, un antagonista de A2AR o un inhibidor de PFKFB3, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la combinación incluye uno o más agentes terapéuticos de la combinación de presentación de antígeno. En otras realizaciones, la combinación incluye uno o más agentes terapéuticos de la combinación de células efectoras. En aún otras realizaciones, la combinación incluye uno o más agentes terapéuticos de la combinación inmunosupresora antitumoral. En otras realizaciones, la combinación incluye uno o más agentes terapéuticos de la combinación de presentación de antígenos y uno o más agentes terapéuticos de la combinación de células efectoras. En otras realizaciones, uno o más agentes terapéuticos de la combinación de presentación de antígeno y uno o más agentes terapéuticos de la combinación de inmunosupresión antitumoral. En otras realizaciones, la combinación incluye uno o más agentes terapéuticos de la combinación de presentación de antígeno, uno o más agentes terapéuticos de la combinación de células efectoras y uno o más agentes terapéuticos de la combinación de inmunosupresión antitumoral. En otras realizaciones, la combinación incluye uno o más agentes terapéuticos de la combinación de presentación de antígeno, uno o más agentes terapéuticos de la combinación de células efectoras y uno o más agentes terapéuticos de la combinación de inmunosupresión antitumoral.

En ciertas realizaciones, la combinación incluye:

- (i) uno o más agentes terapéuticos de la combinación de presentación de antígeno elegidos entre uno, dos o todos los agonistas de STING, un agonista de TLR (p. ej., un agonista de TLR7), o un modulador de TIM-3 (p. ej., un inhibidor de TIM-3);
- (ii) uno o más agentes terapéuticos de la combinación de células efectoras elegidas entre uno, dos o todos los moduladores de GITR (p. ej., un agonista de GITR), un inhibidor de PD-L1 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este documento), o un inhibidor de PD-1;
- (iii) uno o más agentes terapéuticos de la combinación inmunosupresora antitumoral elegida entre uno, dos o todos los inhibidores de CSF-1/1R (p. ej., un inhibidor de M-CSF), un inhibidor de IL-17 o un inhibidor de IL-1beta;
- (iv) una combinación de (i) y (ii);
- (v) una combinación de (i) y (iii);
- (vi) una combinación de (ii) y (iii); o
- (vii) una combinación de (i), (ii) y (iii).

La combinación se puede usar para tratar un cáncer como se describe en este documento, como cáncer de pulmón (escamoso), cáncer de pulmón (adenocarcinoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino (escamoso), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma (p. ej., melanoma avanzado), cáncer de nasofaringe o cáncer de mama.

En otras realizaciones, la combinación incluye un agente terapéutico de la combinación de presentación de antígeno (p. ej., uno o más de un agonista de STING, un agonista de TLR, una vacuna o un virus oncolítico) en combinación con un agente terapéutico de la célula efectora y/o combinación inmunosupresora antitumoral (p. ej., un inhibidor de un inhibidor de punto de control, p. ej., un inhibidor de PD-L1, PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (p. ej., CEACAM-1, -3 y/o -5), o CTLA-4, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, se administra uno o más de un agonista de STING, un agonista de TLR, una vacuna o un virus oncolítico en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en el presente documento. En una realización, se administra un agonista de STING y/o una vacuna en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en el presente documento. En una realización, se administra un virus oncolítico en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en el presente documento. La combinación se puede usar para tratar un cáncer como se describe en este documento, como cáncer de pulmón (escamoso), cáncer de pulmón (adenocarcinoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino (escamoso), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma (p. ej., melanoma avanzado), cáncer de nasofaringe o cáncer de mama.

En ciertas realizaciones, la combinación incluye una combinación de agentes terapéuticos como se proporciona en la sección titulada "Combinaciones ejemplares de combinaciones de presentación de antígeno, combinaciones de células efectoras y combinaciones de inmunosupresión antitumoral" proporcionada en la descripción detallada.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden administrarse juntas en una sola composición o administrarse por separado en dos o más composiciones diferentes. p. ej., composiciones o formas de dosificación como se describe en este documento. La administración de los agentes terapéuticos puede realizarse en cualquier orden. El primer agente y los agentes adicionales (p. ej., segundo, tercer agente) se pueden administrar a través de la misma vía de administración o a través de diferentes vías de administración. Por ejemplo, un primer agente terapéutico se puede administrar al mismo tiempo, antes o después del agente adicional. En ciertas realizaciones, un primer agente se administra localmente, p. ej., un agente terapéutico de cualquiera de las categorías (i)-(iii) puede acoplarse a un agente dirigido a tumores, p. ej., un anticuerpo dirigido contra tumores (p. ej., para formar un conjugado anticuerpo-fármaco), o cualquier otro agente de administración (p. ej., una formulación tal como una formulación dirigida) de modo que la administración del primer agente se localice en un sitio deseado, p. ej., un sitio de tumor (p. ej., un sitio enriquecido en células dendríticas). En una realización, el agente terapéutico es un antígeno (p. ej., una vacuna, p. ej., un *en el lugar* vacuna contra el cáncer), que se dirige al entorno del tumor, lo que resulta en la activación de las células dendríticas. El agente terapéutico también se puede administrar localmente, p. ej., inyectado, en un sitio del tumor (p. ej., administración intratumoral o peritumoral). La entrega o administración localizada del agente terapéutico puede reducir uno o más efectos secundarios o toxicidades que de otro modo estarían asociados con la administración sistémica del agente terapéutico. En una realización ejemplar, un agente terapéutico (p. ej., STING o un TLR) se puede conjugar con un anticuerpo de unión al tumor (p. ej., un anticuerpo que se une a HER2), entregando así el agente terapéutico a una célula que expresa HER-2.

#### Detección/teranósticos

La divulgación también presenta métodos para detectar la presencia de PD-L1 en una muestra, p. ej., *in vitro* o *en vivo* (p. ej., una muestra biológica, p. ej., suero, semen u orina, o una biopsia de tejido, p. ej., de una lesión hiperproliferativa o cancerosa). El método sujeto se puede utilizar para evaluar (p. ej., monitorear el tratamiento o la progresión de, diagnosticar y/o estadificar un trastorno descrito en este documento, p. ej., un trastorno hiperproliferativo o canceroso, en un sujeto). El método incluye: (i) contactar la muestra con (y opcionalmente, una referencia, p. ej., una muestra de control), o administrar al sujeto una molécula de anticuerpo como se describe en este documento, en condiciones que permitan que ocurra la interacción, y (ii) detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo y la muestra (y opcionalmente, la referencia, p. ej., muestra de control). La formación del complejo es indicativa de la presencia de PD-L1 y puede indicar la idoneidad o necesidad de un tratamiento descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, PD-L1 se detecta antes del tratamiento, p. ej., antes de un tratamiento inicial, o antes de un tratamiento después de un intervalo de tratamiento. La detección puede implicar inmunohistoquímica, inmunocitoquímica, FACS, perlas magnéticas complejadas con moléculas de anticuerpos, ensayos ELISA, técnicas de PCR (p. ej., RT-PCR), o un *en vivo* técnica de imagen. Por lo general, la molécula de anticuerpo utilizada en el *en vivo* e *in vitro* métodos de detección se marca directa o indirectamente con una sustancia detectable para facilitar la detección del agente aglutinante unido o no unido. Sustancias detectables adecuadas incluyen varias enzimas biológicamente activas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes, paramagnéticos (p. ej., materiales activos de resonancia magnética nuclear y materiales radiactivos. En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo se detecta *en vivo*, por ejemplo., utilizando un *en vivo* técnica de imagen como se describe en este documento (p. ej., imágenes PET).

Realizaciones adicionales proporcionan un método para tratar un cáncer, que comprende: identificar en un sujeto, p. ej., una muestra (p. ej., la muestra de un sujeto que comprende células cancerosas y, opcionalmente, células inmunitarias como TIL) la presencia de uno, dos o todos los PD-L1, CD8 o IFN- $\gamma$ , proporcionando así un valor para

uno, dos o todos los PD-L1, CD8 e IFN- $\gamma$ . El método puede incluir además comparar los valores de PD-L1, CD8 y/o IFN- $\gamma$  con un valor de referencia, p. ej., un valor de control. Si los valores de PD-L1, CD8 y/o IFN- $\gamma$  son mayores que el valor de referencia, p. ej., los valores de control, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-PD-L1 (p. ej., un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el presente documento) al sujeto, opcionalmente en combinación con uno o más agentes, tratando así el cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto se identifica antes del tratamiento, p. ej., antes de un tratamiento inicial, o antes de un tratamiento después de un intervalo de tratamiento. El cáncer puede ser, p. ej., un cáncer descrito en este documento, como cáncer de pulmón (escamoso), cáncer de pulmón (adenocarcinoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino (escamoso), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma, cáncer nasofaríngeo o cáncer de mama, p. ej., TN cáncer de mama, p. ej., Cáncer de mama IM-TN. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama ER o cáncer de páncreas.

También se proporciona un método para tratar un cáncer, que comprende: probar un sujeto, p. ej., una muestra (p. ej., la muestra de un sujeto que comprende células cancerosas) para determinar la presencia de PD-L1, identificando así un valor de PD-L1, comparando el valor de PD-L1 con un valor de control, y si el valor de PD-L1 es mayor que el valor de control, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-PD-L1 (p. ej., un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el presente documento) al sujeto, opcionalmente en combinación con uno o más agentes, tratando así el cáncer. El cáncer puede ser, p. ej., un cáncer como se describe en el presente documento, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), adenocarcinoma (ACA), carcinoma de células escamosas (SCC) de NSCLC o carcinoma hepatocelular (HCC).

Sin estar ligado a la teoría, se cree que un sujeto que muestra una respuesta inmunitaria preexistente a un cáncer, por ejemplo, una reacción inmunitaria previa a una terapia inmunomoduladora (p. ej., una terapia con inhibidores de moléculas de puntos de control) puede tener una respuesta prolongada y/o más robusta a la terapia, en comparación con un sujeto que no tiene la misma respuesta inmunitaria. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la evaluación del estado de células inmunitarias de un sujeto (p. ej., La activación de células T) antes de una terapia inmunomoduladora puede servir como un medio para evaluar y/o controlar la capacidad de respuesta de un sujeto a la terapia inmunomoduladora. En realizaciones, dicha evaluación puede usarse para identificar, seleccionar y/o estratificar un sujeto (p. ej., un paciente o una población de pacientes) con mayor o menor probabilidad de responder a la terapia inmunomoduladora.

En consecuencia, alternativamente, o en combinación con los métodos descritos en el presente documento, un método para evaluar el estado de las células inmunitarias de un sujeto (p. ej., célula T) activación (p. ej., que evalúa la respuesta probable de un sujeto a una terapia inmunomoduladora). El método incluye determinar el nivel y/o distribución de activación de células T en el sujeto. En una realización, el nivel y/o la distribución de la activación de T incluye una medida del nivel y/o la distribución de uno o más de: CD8, PD-L1 u otro inhibidor del punto de control (p. ej., uno o más de PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (p. ej., CEACAM-1, -3 y/o -5), o CTLA-4), o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el nivel y/o la distribución de células que expresan CD8 pueden evaluarse como un marcador de células T activadas. En otras realizaciones, se puede evaluar el nivel y/o la distribución de células que expresan PD-L1 u otro inhibidor de puntos de control. El sujeto puede evaluarse antes, durante o después de la administración de la terapia inmunomoduladora. En una realización, el sujeto se evalúa antes de la terapia inmunomoduladora (p. ej., la terapia inhibidora de la molécula del punto de control), p. ej., antes de un tratamiento inicial, o antes de un tratamiento después de un intervalo de tratamiento. En una realización, un nivel elevado de uno o más de CD8, PD-L1 u otro inhibidor del punto de control en el sujeto (p. ej., relativo a una referencia, p. ej., control) es indicativo de una mayor capacidad de respuesta del sujeto a la terapia (también denominado en el presente documento como "un estado de activación inmunitaria positiva"). En otra realización, un nivel reducido de uno o más de CD8, PD-L1 u otro inhibidor de punto de control en el sujeto (p. ej., relativo a una referencia, p. ej., control) es indicativo de una capacidad de respuesta disminuida del sujeto a la terapia (también denominada en el presente documento como "un estado de activación inmunitaria negativa"). El método puede, opcionalmente, incluir la administración de la terapia inmunomoduladora como se describe en este documento (p. ej., una terapia inhibidora de moléculas de puntos de control como se describe en este documento), si se determina que el sujeto tiene un estado de activación inmunitaria positivo.

En una realización, la terapia inmunomoduladora incluye un activador de una molécula coestimuladora, p. ej., uno o más activadores como se describe en este documento (p. ej., un agonista de una molécula GITR como se describe en este documento). En otras realizaciones, la terapia inmunomoduladora incluye un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario, p. ej., uno o más inhibidores del inhibidor del punto de control como se describe en este documento (p. ej., un inhibidor de uno o más de PD-L1, PD-1, TIM-3 o CTLA-4, como se describe en este documento). En una realización, la terapia inmunomoduladora incluye una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en el presente documento. En otras realizaciones, la terapia inmunomoduladora incluye una combinación de un activador de una molécula coestimuladora y un inhibidor de un inhibidor de punto de control.

En algunas realizaciones, se determina el nivel y/o la distribución de CD8, PD-L1 u otro inhibidor del punto de control. *en vivo*, por ejemplo., de forma no invasiva (p. ej., mediante la detección de un anticuerpo contra un marcador de células T marcado de forma detectable utilizando una técnica de imagen adecuada, p. ej., tomografía por emisión de positrones (PET). Por ejemplo, la PET-anticuerpo diana o la PET-inmune (p. ej., una PET anti-CD8 o una PET anti-PD-L1) se pueden utilizar para detectar el nivel y/o la distribución (p. ej., la localización del tumor) de la proteína CD8- o células que expresan PD-L1 *en vivo*. Técnicas para la obtención de imágenes de anticuerpos (p. ej., imágenes de

anticuerpos-PET) son conocidos en la técnica, p. ej., como se describe por Lamberts, LE et al. (2015) J. Clin. oncol. 33 (DOI: 10.1200/JCO.2014.57.8278); Tavare, R. et al. (2014) PNAS 111(3):1108-1113; y Boerman y Oyen (2011) La Revista de Medicina Nuclear 52 (8): 1171-72. En otras realizaciones, el nivel de CD8, PD-L1 u otro inhibidor del punto de control se determina en una muestra (p. ej., una biopsia de tumor) adquirida del sujeto (p. ej., mediante técnicas inmunohistoquímicas).

Como realización ilustrativa, un aumento en el número o un cambio en la ubicación de las células que expresan CD8 desde un margen tumoral hacia el interior del tumor puede ser indicativo de un mejor resultado. p. ej., aumento de la capacidad de respuesta del sujeto a la terapia inmunomoduladora. En determinadas realizaciones, el estado de activación inmunitaria positiva (p. ej., un aumento en las células T activadas) ocurre en respuesta a un tratamiento previo del cáncer, por ejemplo, en respuesta a uno o más de radioterapia, quimioterapia, un virus oncolítico, un activador de células T biespecífico, un biológico o un tratamiento dirigido. terapia (p. ej., una terapia contra el cáncer como se describe en este documento). En algunas realizaciones, un sujeto que muestra un estado de activación inmunitaria positivo en respuesta al tratamiento anterior se convierte en un mejor candidato para la terapia inmunomoduladora. En una realización, el sujeto que tiene una mutación B-Raf (p. ej., una mutación de B-Raf como se describe en este documento) se trata con un inhibidor de B-Raf (p. ej., un inhibidor de B-Raf como se describe en este documento). El sujeto puede tener un aumento en las células T que expresan CD8 después del tratamiento con el inhibidor de B-Raf y, por lo tanto, puede convertirse en un mejor candidato para la terapia inmunomoduladora.

En otra realización ilustrativa, una expresión de PD-L1 u otros inhibidores de puntos de control (p. ej., en relación con una referencia) se puede utilizar para determinar o analizar la capacidad de respuesta de un sujeto a una terapia contra el cáncer. En una realización, un agente de formación de imágenes de PET puede mostrar que un sujeto tiene una expresión preexistente de PD-L1 u otras moléculas de punto de control. La expresión de estas moléculas en un tumor podría ayudar a estratificar a los pacientes para un diagnóstico complementario. Si un sujeto no tenía una respuesta inmunitaria detectable preexistente a la terapia inmunomoduladora y ninguna expresión de molécula de punto de control detectable, es probable que dicho sujeto sea un mal candidato para la terapia. Las imágenes de PET también pueden mostrar la heterogeneidad de expresión y mostrar aquellos tumores (positivos para PET) que son los mejores tumores reales/lesiones adecuadas para la respuesta. Esto sería beneficioso porque el muestreo de un pequeño número de lesiones diana podría ser engañoso; por ejemplo, para determinar si el sujeto respondía o no por error de muestreo de la técnica de biopsia y bajo número de muestras. Mediante el uso de imágenes PET, es posible detectar la mayoría de los tumores y, por lo tanto, obtener una determinación más precisa de la eficacia de la carga tumoral y comprender mejor cómo funcionan las terapias.

En otro aspecto, la descripción presenta kits de diagnóstico o terapéuticos que incluyen las moléculas de anticuerpo descritas en este documento e instrucciones de uso.

Otras características, objetos y ventajas serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

**Figura 1** representa las secuencias de aminoácidos de la luz (SEQ ID NO: 8) y cadena pesada (SEQ ID NO: 6) regiones variables del mAb BAP058 murino anti-PD-L1. Las secuencias de CDR de cadena ligera y pesada basadas en la numeración de Kabat están subrayadas. Las secuencias de CDR de cadena pesada ligera basadas en la numeración de Chothia se muestran en cursiva negrita.

**Figura 2** representa las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena ligera (SEQ ID NOS 8 y 249, respectivamente, en orden de aparición) y pesada (SEQ ID NOS 6 y 248, respectivamente, en orden de aparición) de murino anti-PD-L1 mAb BAP058 alineado con las secuencias de la línea germinal. Las secuencias superior e inferior son las secuencias de línea germinal (GL) y BAP058 (Mu mAb), respectivamente. Las secuencias de CDR de cadena ligera y pesada basadas en la numeración de Kabat están subrayadas. Las secuencias de CDR de cadena pesada ligera basadas en la numeración de Chothia se muestran en cursiva negrita. "-" significa residuo de aminoácido idéntico.

**Figura 3** es un gráfico de barras que muestra los resultados del análisis de unión FACS para los diecisiete clones BAP058 humanizados (BAP058-hum01 a BAP058-hum17). Las concentraciones de anticuerpos son 200, 100, 50, 25 y 12,5 ng/ml desde la barra de la izquierda hasta la barra de la derecha para cada mAb analizado.

**Figura 4** representa el análisis estructural de los clones BAP058 humanizados (a, b, c, d, e, f y g representan varios tipos de secuencias de la región marco). También se muestran las concentraciones de los mAbs en las muestras.

**Figura 5** representa la afinidad de unión y la especificidad del mAb BAP058 humanizado medido en un ensayo de unión competitivo utilizando una concentración constante de mAb BAP058 murino marcado con Alexa 488, diluciones en serie de los anticuerpos de prueba y células 300.19 que expresan PD-L1.

**Figura 6** representa la clasificación de los clones BAP058 humanizados en función de los datos FACS, la unión competitiva y el análisis estructural. También se muestran las concentraciones de los mAbs en las muestras.

**Figura 7** representa el bloqueo de la unión del ligando a PD-1 por clones BAP058 humanizados seleccionados. Se muestra el bloqueo de PD-1-Ig a células que expresan PD-L1. Se evaluaron BAP058-hum01, BAP058-hum03,

BAP058-hum04, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum11 y BAP058-hum13. El mAb BAP058 murino y el mAb quimérico también se incluyeron en los análisis.

**Figuras 8A-8B** representan la alineación de secuencias de dominio variable de cadena pesada para los diecisiete clones BAP058 humanizados y BAP058-chi. En la Figura 8A, se muestran todas las secuencias. La figura 8A describe las SEQ ID NOS 250, 251, 251, 251, 252, 252, 252, 253, 253, 254, 254, 255, 255, 256, 256, 257, 258, 259, respectivamente, en orden de aparición. En la Figura 8B, solo se muestran las secuencias de aminoácidos que son diferentes de la secuencia de ratón. La figura 8B describe las SEQ ID NOS 250, 251, 251, 251, 252, 252, 252, 253, 253, 254, 254, 255, 255, 256, 256, 257, 258, 259, respectivamente, en orden de aparición.

**Figuras 9A-9B** representan la alineación de secuencias de dominio variable de cadena ligera para los diecisiete clones BAP058 humanizados y BAP058-chi. En la Figura 9A, se muestran todas las secuencias. La figura 9A describe las SEQ ID NOS 17, 86, 86, 86, 86, 42, 42, 42, 66, 66, 66, 22, 22, 26, 34, 58, 82, 74, respectivamente, en orden de aparición. En la Figura 9B, solo se muestran las secuencias de aminoácidos que son diferentes de la secuencia de ratón. La figura 9B describe las SEQ ID NOS 17, 86, 86, 86, 86, 42, 42, 42, 66, 66, 66, 22, 22, 26, 34, 58, 82, 74, respectivamente, en orden de aparición.

**Figura 10** muestra cánceres ejemplares que tienen proporciones relativamente altas de pacientes que son triplemente positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ .

**Figura 11** muestra cáncer de mama y cáncer de páncreas ER ejemplares que tienen proporciones relativamente bajas para pacientes que son triplemente positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ .

**Figura 12** muestra la proporción de pacientes ejemplares con cáncer de mama que son triplemente positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ .

**Figura 13** muestra la proporción de pacientes ejemplares con cáncer de colon que son triplemente positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ .

**Figura 14** muestra una representación gráfica de la citometría de flujo de la expresión superficial de PD-L1 en células EBC-1 *in vitro* con o sin tratamiento con Compuesto A17. Las células EBC-1 son células de cáncer de pulmón de células no pequeñas con una amplificación de cMET.

**Figura 15** muestra una representación gráfica de la expresión de ARNm de PD-L1 en células Hs.746.T en un modelo de xenoinjerto tumoral con o sin tratamiento con Compuesto A17. Las células Hs.746.T son células de cáncer gástrico con una amplificación de c-MET y una mutación de c-MET.

**Figura 16** muestra una representación gráfica de la expresión de ARNm de PD-L1 en células H3122 *in vitro* con o sin Compuesto A23. Las células H3122 son células de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con una translocación ALK.

**Figura 17** muestra una representación gráfica de la expresión de ARNm de PD-L1 en células LOXIMV1 (células de melanoma mutante BRAF) en un modelo de xenoinjerto tumoral con o sin tratamiento con Compuesto A29.

**Figura 18** muestra una representación gráfica de la expresión de ARNm de PD-L1 en células HEYA8 (células de cáncer de ovario mutante KRAS) en un modelo de xenoinjerto tumoral con o sin tratamiento con Compuesto A34.

**Figura 19** muestra una representación gráfica de la expresión del ARNm de PD-L1 en células UKE-1 (células neoplásicas mieloproliferativas mutantes JAK2 V617F) en un modelo de xenoinjerto tumoral con o sin tratamiento con Compuesto A18.

**Figura 20** es un diagrama esquemático que describe el procesamiento y la presentación del antígeno, las respuestas de las células efectoras y las vías de inmunosupresión a las que se dirigen las terapias combinadas descritas en el presente documento.

**Figura 21** representa el efecto de anticuerpos anti-PD-L1 ejemplares sobre la estimulación de la liberación de IFN- $\gamma$  a partir de cocultivos de células dendríticas y células T CD4.

**Figura 22** representa el efecto de anticuerpos anti-PD-L1 ejemplares sobre la secreción de IL-2 inducida por SEB por células T.

#### Breve descripción de las tablas

**tabla 1** es un resumen de las secuencias de aminoácidos y nucleótidos para las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 murino, quimérico y humanizado. Las moléculas de anticuerpo incluyen el mAb BAP058 murino, el mAb quimérico BAP058-chi y los mAbs humanizados BAP058-hum01 a BAP058-hum17 y BAP058-Clon-K a BAP058-Clon-O. En esta Tabla se muestran las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las CDR de cadena pesada y ligera, las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las regiones variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las cadenas pesada y ligera.

**Tabla 2** representa las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las regiones marco de la cadena pesada y ligera para los mAb humanizados BAP058-hum01 a BAP058-hum17 y BAP058-Clon-K a BAP058-Clon-O.

**Tabla 3** representa secuencias de aminoácidos de región constante de cadenas pesadas de IgG humana y cadena ligera kappa humana.

**Tabla 4** es un resumen del rendimiento, el título, el contenido de monómeros y los niveles de endotoxinas para mAbs BAP058 humanizados seleccionados expresados en células CHO.

**Tabla 5** muestra las isoformas de carga detectadas por análisis Novex IEF para mAbs BAP058 humanizados seleccionados expresados en células CHO.

**Tabla 6** es un resumen de agentes terapéuticos seleccionados que se pueden administrar en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 y otros inmunomoduladores (p. ej., uno o más de: un activador de una molécula

coestimuladora y/o un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario) descrito en este documento. **Tabla 6** proporciona, de izquierda a derecha, lo siguiente: la designación del compuesto del segundo agente terapéutico, la estructura del compuesto y la(s) publicación(es) de patente que divulga(n) el compuesto.

**Tabla 7** proporciona una lista ejemplar de los agentes terapéuticos de Combinaciones de Presentación de Antígeno (Categoría A), Combinaciones de Células Efectoras (Categoría B) y Combinaciones de Inmunosupresión Antitumoral (Categoría C).

**Tabla 8** muestra la unión de especies cruzadas de anticuerpos anti-PD-L1 ejemplares de acuerdo con lo evaluado por Biacore.

#### Descripción detallada

La invención está definida por las reivindicaciones.

El sistema inmunológico tiene la capacidad de reconocer y eliminar las células tumorales; sin embargo, los tumores pueden usar múltiples estrategias para evadir la inmunidad. El bloqueo de los puntos de control inmunitarios es uno de los enfoques para activar o reactivar la inmunidad antitumoral terapéutica. El ligando de muerte programada 1 (PD-L1) se ha descrito como un ligando para el receptor de inmunoinhibición Programmed Death 1 (PD-1). La unión de PD-L1 a PD-1 conduce a la inhibición de la proliferación de linfocitos mediada por el receptor de células T y la secreción de citoquinas. Freeman et al. (2000) J Exp Med 192:1027-34). Por lo tanto, el bloqueo de PD-L1 puede conducir a una mejora de la inmunidad antitumoral.

Varios tipos de células expresan PD-L1. Por ejemplo, PD-L1 se expresa en células T activadas, células dendríticas (DC), células asesinas naturales (NK), macrófagos, células B, monocitos y células del endotelio vascular. PD-L1 se expresa en muchos tipos de cáncer, incluidos los carcinomas de pulmón, ovario y colon humanos y varios mielomas. Iwai et al. (2002) PNAS 99:12293-7; Ohigashi et al. (2005) Clin Cancer Res 11:2947-53; Okazaki et al. (2007) Pasante. Inmune. 19:813-24; Thompson et al. (2006) Cáncer Res. 66:3381-5). La expresión de PD-L1 se correlaciona fuertemente con un pronóstico desfavorable en varios tipos de cáncer, incluidos el cáncer de riñón, ovario, vejiga, mama, gástrico y pancreático.

Muchos linfocitos T que se infiltran en tumores expresan predominantemente PD-1 en comparación con los linfocitos T en tejidos normales y los linfocitos T de sangre periférica. Esto indica que la regulación positiva de PD-1 en las células T reactivas al tumor puede contribuir a la alteración de las respuestas inmunitarias antitumorales. Ahmadzadeh et al. (2009) Sangre 114: 1537-44). Por lo tanto, la señalización de PD-L1 mediada por células tumorales que expresan PD-L1 que interactúan con células T que expresan PD-1 puede conducir a la atenuación de la activación de las células T y a la evasión de la vigilancia inmunológica. Sharpe et al. (2002) Nat Rev Immunol. 2:116-26; Keir et al. (2008) Annu Rev Immunol. 26:677-704). El bloqueo de PD-1 puede inhibir la propagación hematológica de células tumorales poco inmunogénicas mediante un mayor reclutamiento de células T efectoras. Iwai et al. (2005) Ent. inmunol. 17:133-144).

Anti-PD-L1 puede mejorar la inmunidad de las células T, p. ej., mediante el bloqueo de sus interacciones inhibitorias con PD-1 y B7-1. Anti-PD-1 también puede permitir la regulación inmunitaria a través de PD-L2/PD-1. Tanto PD-1 como B7-1 se expresan en células T, células B, DC y macrófagos, lo que ofrece la posibilidad de interacciones bidireccionales entre B7-1 y PD-L1 en estos tipos de células. PD-L1 en células no hematopoyéticas puede interactuar con B7-1 así como con PD-1 en células T.

En consecuencia, la presente descripción proporciona, al menos en parte, moléculas de anticuerpo (p. ej., moléculas de anticuerpo humanizado) que se unen al ligando 1 de muerte programada (PD-L1) con alta afinidad y especificidad. En una realización, se describen anticuerpos humanizados contra PD-L1, que muestran una inmunogenicidad sorprendentemente baja. Por ejemplo, los anticuerpos anti-PD-L1 humanizados pueden tener una puntuación de riesgo de menos de 650, 600, 550 o menos de 500, de acuerdo con un ensayo de epítipo de células T. En otras realizaciones, la combinación seleccionada de regiones marco, p. ej., como se muestra en las figs. 5 y 7, se demostró que tenían eficiencias de producción y propiedades de unión distintas.

Las características adicionales de la divulgación incluyen moléculas de ácido nucleico que codifican las moléculas de anticuerpo, vectores de expresión, células huésped y métodos para fabricar las moléculas de anticuerpo. También se proporcionan inmunoconjugados, moléculas multiespecíficas o biespecíficas y composiciones farmacéuticas que comprenden las moléculas de anticuerpo. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 descritas en este documento se pueden usar para tratar, prevenir y/o diagnosticar trastornos cancerosos o malignos (p. ej., tumores sólidos y de tejidos blandos; melanoma, p. ej., melanoma avanzado; carcinoma hepatocelular; cáncer de páncreas; carcinoma de células renales (CCR), p. ej., RCC metastásico o RCC de células claras; gliomas o glioblastomas; mieloma múltiple; cáncer colonrectal; y cáncer de pulmón, p. ej., carcinoma de células no pequeñas), así como enfermedades infecciosas (p. ej., trastornos infecciosos como hepatitis, p. ej., hepatitis C (p. ej., hepatitis viral crónica); septicemia). Por lo tanto, en el presente documento se divulgan métodos para detectar PD-L1, así como métodos para tratar diversos trastornos, incluido el cáncer y enfermedades infecciosas, usando las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1.

Además, en el presente documento se divulgan métodos y composiciones que comprenden una combinación de dos, tres o más agentes terapéuticos elegidos entre una, dos o todas las siguientes categorías (i)-(iii): (i) un agente que mejora la presentación del antígeno (p. ej., presentación de antígeno tumoral) (p. ej., potenciando uno o más de la



actividad o maduración de las células dendríticas, la captación de antígenos o el procesamiento de antígenos); (ii) un agente que mejora la respuesta de una célula efectora (p. ej., una respuesta de células efectoras inmunitarias, p. ej., activación y/o movilización de células B y/o células T, p. ej., en el ganglio linfático); o (iii) un agente que disminuye la inmunosupresión tumoral (p. ej., aumentando la infiltración de células T y la destrucción de células tumorales). En algunas realizaciones, la combinación incluye un inhibidor de PD-L1 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en este documento). Sin desear limitarse a ninguna teoría, se cree que los enfoques terapéuticos que mejoran la inmunidad antitumoral funcionan más eficazmente cuando la respuesta inmunitaria se optimiza a través de múltiples dianas en diferentes etapas de la respuesta inmunitaria. Cada una de estas etapas se representa en forma esquemática en la Figura 20. Por ejemplo, los enfoques que dan como resultado la activación de las células dendríticas combinados con enfoques que mejoran la inmunidad celular y humoral pueden dar como resultado una respuesta terapéutica más eficaz y/o prolongada.

El término "Ligando de muerte programada 1" o "PD-L1" incluye isoformas, mamíferos, p. ej., PD-L1 humana, especies homólogas de PD-1 humana y análogos que comprenden al menos un epítipo común con PD-L1. La secuencia de aminoácidos de PD-L1, p. ej., PD-1 humano, es conocido en la técnica, p. ej., Dong et al. (1999) *Night Med.* 5(12):1365-9; Freeman et al. (2000) *J Exp Med.* 192(7):1027-34).

Los términos adicionales se definen a continuación y en toda la solicitud.

Como se usa en este documento, los artículos "un" y "uno, una" se refieren a uno o más de uno (p. ej., a por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo.

El término "o" se usa en el presente documento para referirse al término "y/o", y se usa de manera intercambiable con el mismo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

"Alrededor de" y "aproximadamente" significarán generalmente un grado de error aceptable para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones. Los grados ejemplares de error están dentro del 20 por ciento (%), típicamente, dentro del 10%, y más típicamente, dentro del 5% de un valor dado o rango de valores.

Por "una combinación" o "en combinación con", no se pretende dar a entender que la terapia o los agentes terapéuticos deben administrarse al mismo tiempo y/o formularse para la entrega juntos, aunque estos métodos de entrega están dentro del alcance descrito. Aquí en. Los agentes terapéuticos en la combinación se pueden administrar junto con, antes o después de una o más terapias o agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos o el protocolo terapéutico pueden administrarse en cualquier orden. En general, cada agente se administrará en una dosis y/o en un horario determinado para ese agente. Se apreciará además que el agente terapéutico adicional utilizado en esta combinación puede administrarse junto en una sola composición o administrarse por separado en diferentes composiciones. En general, se espera que los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación se utilicen en niveles que no excedan los niveles en los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que los utilizados individualmente.

En realizaciones, el agente terapéutico adicional se administra a una dosis terapéutica o inferior a la terapéutica. En ciertas realizaciones, la concentración del segundo agente terapéutico que se requiere para lograr la inhibición, p. ej., la inhibición del crecimiento, es menor cuando el segundo agente terapéutico se administra en combinación con el primer agente terapéutico, p. ej., la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, que cuando el segundo agente terapéutico se administra individualmente. En ciertas realizaciones, la concentración del primer agente terapéutico que se requiere para lograr la inhibición, p. ej., la inhibición del crecimiento, es menor cuando el primer agente terapéutico se administra en combinación con el segundo agente terapéutico que cuando el primer agente terapéutico se administra individualmente. En ciertas realizaciones, en una terapia de combinación, la concentración del segundo agente terapéutico que se requiere para lograr la inhibición, p. ej., inhibición del crecimiento, es menor que la dosis terapéutica del segundo agente terapéutico como monoterapia, p. ej., 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 % o 80-90 % menos. En ciertas realizaciones, en una terapia de combinación, la concentración del primer agente terapéutico que se requiere para lograr la inhibición, p. ej., inhibición del crecimiento, es menor que la dosis terapéutica del primer agente terapéutico como monoterapia, p. ej., 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 % o 80-90 % menos.

El término "inhibición", "inhibidor" o "antagonista" incluye una reducción en un determinado parámetro, p. ej., una actividad, de una molécula dada, p. ej., un inhibidor del punto de control inmunitario. Por ejemplo, la inhibición de una actividad, p. ej., una actividad de PD-1 o PD-L1 de al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40% o más está incluida en este término. Por lo tanto, la inhibición no necesita ser del 100%.

El término "activación", "activador" o "agonista" incluye un aumento en un determinado parámetro, p. ej., una actividad, de una molécula dada, p. ej., una molécula coestimuladora. Por ejemplo, aumento de una actividad, p. ej., una actividad coestimuladora de al menos 5%, 10%, 25%, 50%, 75% o más está incluida en este término.

El término "efecto anticancerígeno" se refiere a un efecto biológico que puede manifestarse por varios medios, incluidos, entre otros, p. ej., una disminución en el volumen del tumor, una disminución en el número de células cancerosas, una disminución en el número de metástasis, un aumento en la expectativa de vida, una disminución en la proliferación de células cancerosas, una disminución en la supervivencia de células cancerosas o una mejora de

varios síntomas fisiológicos asociados con la condición cancerosa. Un "efecto anticancerígeno" también puede manifestarse por la capacidad de los péptidos, polinucleótidos, células y anticuerpos en la prevención de la aparición de cáncer en primer lugar.

- 5 El término "efecto antitumoral" se refiere a un efecto biológico que puede manifestarse por varios medios, incluidos, entre otros, p. ej., una disminución del volumen del tumor, una disminución del número de células tumorales, una disminución de la proliferación de células tumorales o una disminución de la supervivencia de las células tumorales.

10 El término "cáncer" se refiere a una enfermedad caracterizada por el crecimiento rápido e incontrolado de células aberrantes. Las células cancerosas pueden diseminarse localmente oa través del torrente sanguíneo y el sistema linfático a otras partes del cuerpo. En el presente documento se divulgan ejemplos de varios tipos de cáncer e incluyen, entre otros, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de piel, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de cerebro, linfoma, leucemia, cáncer de pulmón cáncer y similares. Los términos "tumor" y "cáncer" se usan indistintamente en este documento, p. ej., ambos términos abarcan sólidos y líquidos, p. ej., difusos o circulantes, tumores. Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" o "tumor" incluye cánceres y tumores premalignos, así como malignos.

- 15 **[0224]** El término "célula presentadora de antígeno" o "APC" se refiere a una célula del sistema inmunitario, como una célula accesoria (p. ej., una célula B, una célula dendrítica y similares) que muestra un antígeno extraño complejo con complejos mayores de histocompatibilidad (MHC) en su superficie. Las células T pueden reconocer estos complejos utilizando sus receptores de células T (TCR). Las APC procesan antígenos y los presentan a las células T.

20 **[0225]** El término "molécula coestimuladora" se refiere a la pareja de unión afín en una célula T que se une específicamente con un ligando coestimulador, mediando así una respuesta coestimuladora por parte de la célula T, tal como, aunque no exclusivamente, la proliferación. Las moléculas coestimuladoras son moléculas de superficie celular, distintas de los receptores de antígenos o sus ligandos, que se requieren para una respuesta inmunitaria eficiente. Las moléculas coestimuladoras incluyen, pero no se limitan a, una molécula CMH clase I, proteínas receptoras de TNF, proteínas similares a inmunoglobulina, receptores de citoquina, integrinas, moléculas de activación de señalización de linfocitos (proteínas SLAM), receptores activadores de células NK, BTLA, receptor de ligandos Toll, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), 4-1BB (CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS (CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8alfa, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7Ralfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (táctil), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, y un ligando que se une específicamente a CD83.

- 35 "Célula efectora inmune" o "célula efectora", como se usa en el presente documento, se refiere a una célula que participa en una respuesta inmunitaria, por ejemplo, en la promoción de una respuesta efectora inmunitaria. Algunos ejemplos de células efectoras inmunes incluyen las células T, por ejemplo, las células T alfa/beta y las células T gamma/delta, células B, células NK, células NKT, mastocitos y fagocitos derivados de células mieloides.

40 "Efector inmune" o "efector" "función" o "respuesta", como se usa en el presente documento, se refiere a la función o respuesta, por ejemplo, de una célula efectora inmune, que potencia o promueve un ataque inmunitario de una célula diana. Por ejemplo, una función o respuesta efectora inmune se refiere a una propiedad de una célula T o NK que promueve la destrucción o la inhibición del crecimiento o proliferación de una célula diana. En el caso de una célula T, la estimulación y la coestimulación primarias son ejemplos de la función o respuesta efectora inmune.

- 45 El término "función efectora" se refiere a una función especializada de una célula. La función efectora de una célula T, por ejemplo, puede ser la actividad citolítica o la actividad de colaboración, incluyendo la secreción de citoquinas.

50 El término "estado de activación inmunitaria" se refiere a la probabilidad que tiene un sujeto de responder a una terapia, por ejemplo, una terapia inmunomoduladora. En algunas realizaciones, el estado de activación inmunitaria puede ser un estado positivo o un estado negativo. En algunas realizaciones, un estado de activación inmunitaria positivo significa que hay más de un 50% de probabilidad (por ejemplo, más de 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más probabilidad) de que el sujeto responda a la terapia, por ejemplo, la terapia inmunomoduladora. En algunas realizaciones, un estado de activación inmunitaria negativo significa que hay más de un 50% de probabilidad (por ejemplo, más de 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más probabilidad) de que el sujeto no responda a la terapia, por ejemplo, la terapia inmunomoduladora.

60 Tal como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a la reducción o aminoración de la progresión, gravedad y/o duración de un trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo, o la reducción de uno o más síntomas (preferiblemente, uno o más síntomas perceptibles) de un trastorno como resultado de administrar una o más terapias. En realizaciones específicas, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a la reducción de al menos un parámetro físico medible de un trastorno proliferativo, como el crecimiento de un tumor, que no es necesariamente discernible por el paciente. En otras realizaciones, los términos "tratar",

"tratamiento" y "tratando" se refieren a la inhibición de la progresión de un trastorno proliferativo, ya sea físicamente a través de, por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible, o fisiológicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico, o ambas. En otras realizaciones, los términos "tratar" "tratamiento" y "tratando" se refieren a la reducción o estabilización del tamaño del tumor o el recuento de células cancerosas.

- 5 Las composiciones y métodos de la presente divulgación abarcan polipéptidos y ácidos nucleicos que tienen las secuencias especificadas, o secuencias sustancialmente idénticas o similares a las mismas, por ejemplo, secuencias al menos 85%, 90%, 95% o más idénticas a la secuencia especificada. En el contexto de una secuencia de aminoácidos, el término "sustancialmente idéntica" se usa en el presente documento para referirse a un primer aminoácido que contiene un número suficiente o mínimo de residuos de aminoácidos que son i) idénticos a, o ii)
- 10 sustituciones conservadoras de residuos de aminoácidos alineados en una segunda secuencia de aminoácidos de tal manera que la primera y la segunda secuencias de aminoácidos pueden tener un dominio estructural común y/o una actividad funcional común. Por ejemplo, secuencias de aminoácidos que contienen un dominio estructural común que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad frente a una secuencia de referencia, por ejemplo, una secuencia proporcionada en el presente documento.
- 15 En el contexto de una secuencia de nucleótidos, el término "sustancialmente idéntica" se usa en el presente documento para referirse a una primera secuencia de ácido nucleico que contiene un número suficiente o mínimo de nucleótidos que son idénticos a los nucleótidos alineados en una segunda secuencia de ácido nucleico tal que la primera y la segunda secuencias de nucleótidos codifican un polipéptido que tiene actividad funcional común, o codifican un dominio de polipéptido estructural común o una actividad de polipéptido funcional común. Por ejemplo, secuencias de
- 20 nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad frente a una secuencia de referencia, por ejemplo, una secuencia proporcionada en el presente documento.

El término "variante funcional" se refiere a polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la secuencia de origen natural, o que están codificados por una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica, y que son capaces de tener una o más actividades de la secuencia de origen natural.

- 25 Los cálculos de homología o identidad de secuencia entre secuencias (los términos se usan indistintamente en el presente documento) se realizan como se explica a continuación.

Para determinar el porcentaje de identidad de dos secuencias de aminoácidos o de dos secuencias de ácidos nucleicos, las secuencias se alinean con fines de comparación óptima (por ejemplo, se pueden introducir brechas en una o ambas de una primera y una segunda secuencia de aminoácidos o de ácido nucleico para alineación óptima y las secuencias no homólogas se pueden descartar para propósitos de comparación). En una realización preferida, la extensión de una secuencia de referencia alineada con fines de comparación es al menos 30%, preferiblemente al menos 40%, más preferiblemente al menos 50%, 60%, e incluso más preferiblemente al menos 70%, 80%, 90 %, 100% de la extensión de la secuencia de referencia. Luego se comparan los residuos de aminoácidos o nucleótidos en las posiciones de aminoácidos o posiciones de nucleótidos correspondientes. Cuando una posición en la primera

30 secuencia está ocupada por el mismo residuo de aminoácido o nucleótido que en la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición (como se usa en el presente documento, la "identidad" del aminoácido o ácido nucleico es equivalente a la "homología" del aminoácido o ácido nucleico).

El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias, teniendo en cuenta el número de brechas y la extensión de cada brecha, las cuales se deben introducir para un alineamiento óptimo de las dos secuencias.

40

La comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se pueden realizar usando un algoritmo matemático. En una realización preferida, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se puede determinar usando el algoritmo de Needleman y Wunsch ((1970) *J. Mol. Biol.* 48: 444-453), el cual ha sido incorporado en el programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en <http://www.gcg.com>), usando ya sea una matriz Blosum 62 o una matriz PAM250, y un peso de brecha de 16, 14, 12, 10, 8, 6 o 4 y un peso de extensión de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En aún otra realización preferida, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos se determina usando el programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en <http://www.gcg.com>), usando una matriz NWSgapdna.CMP y un peso de brecha de 40, 50, 60, 70, o 80 y un peso de extensión de 1, 2, 3, 4, 5, o 6. Un conjunto de parámetros particularmente preferido (y el que se debe usar a menos que se especifique lo contrario) incluye una matriz de calificación Blosum 62 con una penalidad de brecha de 12, una penalidad de brecha extendida de 4, y una penalidad de brecha de desplazamiento de marco de 5.

45

50

El porcentaje de identidad entre secuencias de dos secuencias de nucleótidos o aminoácidos se puede determinar usando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller ((1989) *CABIOS*, 4: 11-17), el cual fue incorporado en el programa ALIGN (versión 2.0), usando una tabla de residuos de peso PAM120, una penalidad de brecha de extensión de 12 y una penalidad de brecha de 4.

55

Las secuencias de ácidos nucleicos y proteínas descritas en el presente documento se pueden usar como una "secuencia de consulta" para realizar una búsqueda en bases de datos públicas para, por ejemplo, identificar otros miembros de la familia de secuencias o secuencias relacionadas. Dichas búsquedas se pueden realizar usando los

programas NBLAST y XBLAST (versión 2.0) de Altschul, *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215: 403-10. Se pueden realizar búsquedas de nucleótidos BLAST usando el programa NBLAST, calificación = 100, longitud de palabra = 12 para obtener secuencias de nucleótidos homólogas a moléculas de ácido nucleico de la divulgación. Se pueden realizar búsquedas de proteínas BLAST usando el programa XBLAST, calificación = 50, longitud de palabra = 3 para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a las moléculas de proteína de la divulgación. Para obtener alineamientos con brechas para fines de comparación, se puede usar Gapped BLAST tal como se describe en Altschul *et al.*, (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402. Cuando se emplean los programas BLAST y Gapped BLAST, se pueden usar los parámetros por defecto de los programas respectivos (por ejemplo, XBLAST y NBLAST) Véase <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Tal como se usa en el presente documento, el término "hibridiza en condiciones de rigurosidad baja, rigurosidad media, rigurosidad alta o rigurosidad muy alta" describe condiciones para la hibridización y el lavado. Directrices para realizar las reacciones de hibridación se pueden encontrar en *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6. Esta referencia describe métodos acuosos y no acuosos, y es posible usar cualquiera de los dos. Las condiciones de hibridación específicas a las que se refiere el presente documento son las siguientes: 1) condiciones de hibridación de rigurosidad baja en 6X cloruro de sodio/citrato de sodio (SSC) a aproximadamente 45°C, seguida de dos lavados en 0,2X SSC, 0,1% SDS al menos a 50°C (la temperatura de los lavados se puede aumentar a 55°C para condiciones de rigurosidad baja); 2) condiciones de hibridación rigurosidad media en 6X SSC a aproximadamente 45°C, seguida de uno o más lavados en 0,2X SSC, 0,1% SDS a 60°C; 3) condiciones de hibridación de rigurosidad alta en 6X SSC a aproximadamente 45°C, seguida de uno o más lavados en 0,2X SSC, 0,1% SDS a 65°C; y preferiblemente 4) condiciones de hibridación de rigurosidad muy alta en 0,5 M fosfato sódico, 7% SDS a 65°C, seguida por uno o más lavados en 0,2X SSC, 1% SDS a 65°C. Las condiciones de rigurosidad muy alta (4) son las condiciones preferidas y las que se deben usar a menos que se especifique lo contrario.

Se entiende que las moléculas de la presente divulgación pueden tener sustituciones de aminoácidos conservadoras o no esenciales adicionales, las cuales no tienen un efecto sustancial en sus funciones.

El término "aminoácido" pretende abarcar todas las moléculas, ya sea naturales o sintéticas, que incluyen tanto una funcionalidad amino como una funcionalidad ácido, y que tienen la capacidad de ser incluidas en un polímero de aminoácidos de origen natural. Ejemplos de aminoácidos incluyen aminoácidos de origen natural; análogos, derivados y congéneres de los mismos; análogos de aminoácidos que tienen cadenas laterales variantes; y todos los estereoisómeros de cualquiera de los anteriores. Tal como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" incluye los isómeros ópticos y peptidomiméticos D- y L-.

Una "sustitución de aminoácidos conservadora" es aquella en la que el residuo de aminoácidos se reemplaza con un residuo de aminoácidos que tiene una cadena lateral similar. Las familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares han sido definidas en la técnica. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares sin carga (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales ramificadas en beta (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).

Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" (si son de cadena única) se usan indistintamente en el presente documento para referirse a polímeros de aminoácidos de cualquier extensión. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede estar interrumpido por no aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácidos que ha sido modificado; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación, tal como conjugación con un componente de etiquetado. El polipéptido puede ser aislado de fuentes naturales, puede ser producido mediante técnicas recombinantes a partir de una célula huésped procariota o eucariota, o puede ser un producto de procedimientos sintéticos.

Los términos "ácido nucleico", "secuencia de ácido nucleico", "secuencia de nucleótidos" o "secuencia de polinucleótidos" y "polinucleótido" se usan indistintamente. Se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier extensión, ya sea desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o análogos de los mismos. El polinucleótido puede ser monocatenario o bicatenario, y si es monocatenario puede ser la cadena codificante o la cadena no codificante (antisentido). Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos. La secuencia de nucleótidos puede estar interrumpida por componentes no nucleótidos. Un polinucleótido se puede modificar adicionalmente después de la polimerización, tal como mediante conjugación con un componente de etiquetado. El ácido nucleico puede ser un polinucleótido recombinante o un polinucleótido de origen genómico, ADNc, semisintético o sintético que o bien no se produce en la naturaleza o está enlazado a otro polinucleótido en una disposición no natural.

El término "aislado", como se usa en el presente documento, se refiere a material que se retira de su entorno original o nativo (por ejemplo, el entorno natural si es de origen natural). Por ejemplo, un polinucleótido o polipéptido de origen natural presente en un animal vivo no es aislado, pero el mismo polinucleótido o polipéptido, separado mediante la intervención humana de algunos o todos los materiales coexistentes en el sistema natural, es aislado. Dichos

polinucleótidos pueden ser parte de un vector y/o dichos polinucleótidos o polipéptidos pueden ser parte de una composición y aún ser aislados, en tanto que dicho vector o composición no es parte del entorno en el que se encuentra en la naturaleza.

5 Diversos aspectos de la divulgación se describen más detalladamente a continuación. Definiciones adicionales se presentan en el resto del documento.

#### Moléculas de anticuerpo

En una realización, la molécula de anticuerpo se une a un mamífero, por ejemplo, PD-L1 humano. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo se une específicamente a un epítipo, por ejemplo, epítipo lineal o conformacional, (por ejemplo, un epítipo tal como se describe en el presente documento) en PD-L1.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "molécula de anticuerpo" se refiere a una proteína, por ejemplo, una cadena de inmunoglobulina o fragmento de la misma, que comprende al menos una secuencia de dominio variable de inmunoglobulina. El término "molécula de anticuerpo" incluye, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal (incluyendo un anticuerpo de extensión completa que tiene una región Fc de inmunoglobulina). En una realización, una molécula de anticuerpo comprende un anticuerpo de extensión completa, o una cadena de inmunoglobulina de extensión  
15 completa. En una realización, una molécula de anticuerpo comprende un fragmento de unión antígeno o un fragmento funcional de un anticuerpo de extensión completa, o una cadena de inmunoglobulina de extensión completa.

En una realización, una molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífica y se une a un único epítipo. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo monoespecífica que tiene una pluralidad de secuencias de dominio variable de inmunoglobulina, cada una de las cuales se une al mismo epítipo.

20 En una realización, una molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo multiespecífica, por ejemplo, comprende una pluralidad de secuencias de dominio variable de inmunoglobulina, donde una primera secuencia de dominio variable de inmunoglobulina de la pluralidad tiene especificidad de unión para un primer epítipo y una segunda secuencia de dominio variable de inmunoglobulina de la pluralidad tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización, el primer y el segundo epítipos están en el mismo antígeno, por ejemplo, la misma  
25 proteína (o subunidad de una proteína multimérica). En una realización, el primer y el segundo epítipo se superponen. En una realización, el primer y el segundo epítipos no se superponen. En una realización, el primer y el segundo epítipo están en antígenos diferentes, por ejemplo, en proteínas diferentes (o diferentes subunidades de una proteína multimérica). En una realización, una molécula de anticuerpo multiespecífica comprende un tercero, un cuarto o un quinto dominio variable de inmunoglobulina. En una realización, una molécula de anticuerpo multiespecífica es una  
30 molécula de anticuerpo biespecífica, una molécula de anticuerpo trispecífica, o una molécula de anticuerpo tetraespecífica.

En una realización, una molécula de anticuerpo multiespecífica es una molécula de anticuerpo biespecífica. Un anticuerpo biespecífico tiene especificidad para no más de dos antígenos. Una molécula de anticuerpo biespecífica se caracteriza por una primera secuencia de dominio variable de inmunoglobulina que tiene especificidad de unión para  
35 un primer epítipo y una segunda secuencia de dominio variable de inmunoglobulina que tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización, el primer y el segundo epítipo están en el mismo antígeno, por ejemplo, la misma proteína (o subunidad de una proteína multimérica). En una realización, el primer y el segundo epítipo se superponen. En una realización, el primer y el segundo epítipos no se superponen. En una realización, el primer y el segundo epítipo están en antígenos diferentes, por ejemplo, en proteínas diferentes (o diferentes subunidades de una proteína multimérica). En una realización, una molécula de anticuerpo biespecífica comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada y una secuencia de dominio variable de cadena ligera que tienen especificidad de unión para un primer epítipo y una secuencia de dominio variable de cadena pesada y una secuencia de dominio variable de cadena ligera que tienen especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización, una molécula de anticuerpo biespecífica comprende un medio anticuerpo que tiene especificidad de unión para un primer epítipo y un medio anticuerpo que tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización, una molécula de anticuerpo biespecífica comprende un medio anticuerpo, o un fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión para un primer epítipo y un medio anticuerpo, o un fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización, una molécula de anticuerpo biespecífica comprende un scFv, o un fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión para un primer epítipo y un scFv, o un fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización, el primer epítipo está localizado en PD-L1 y el segundo epítipo está localizado en TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), PD-1 o PD-L2.

En una realización, una molécula de anticuerpo comprende un diacuerpo y una molécula de cadena única, así como un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo (por ejemplo, Fab, F(ab')<sub>2</sub> y Fv). Por ejemplo, una molécula de anticuerpo puede incluir una secuencia de dominio variable de cadena pesada (H) (abreviada en el presente documento como VH), y una secuencia de dominio variable de cadena ligera (L) (abreviada en el presente documento como VL). En una realización, una molécula de anticuerpo comprende o consiste en una cadena pesada y una cadena ligera (denominado en el presente documento como medio anticuerpo). En otro ejemplo, una molécula de anticuerpo incluye dos secuencias de dominio variable de cadena pesada (H) y dos secuencias de dominio variable de cadena

ligeras (L), formando de ese modo dos sitios de unión a antígeno, tales como Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fc, Fd, Fd', Fv, anticuerpos de cadena única (scFv por ejemplo), anticuerpos de dominio variable único, diacuerpos (Dab) (bivalentes y biespecíficos) y anticuerpos quiméricos (por ejemplo, anticuerpos humanizados), que se pueden producir mediante la modificación de anticuerpos completos o de aquellos sintetizados de novo usando tecnologías de ADN recombinante. Estos fragmentos de anticuerpos funcionales conservan la capacidad de unirse selectivamente a su antígeno o receptor respectivo. Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo pueden ser de cualquier clase de anticuerpos, incluyendo, pero no limitados a, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, y de cualquier subclase de anticuerpos (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). La preparación de moléculas de anticuerpo puede ser monoclonal o policlonal. Una molécula de anticuerpo también puede ser un anticuerpo humano, humanizado, con injerto de CDR o generado *in vitro*. El anticuerpo puede tener una región constante de cadena pesada seleccionada entre, por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. El anticuerpo también puede tener una cadena ligera seleccionada entre, por ejemplo, kappa o lambda. El término "inmunoglobulina" (Ig) se usa indistintamente con el término "anticuerpo" en el presente documento.

Ejemplos de fragmentos de unión a antígeno de una molécula de anticuerpo incluyen: (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')<sub>2</sub>, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un único brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento de diacuerpo (dAb), que consiste en un dominio VH; (vi) un dominio variable de camélido o camelizado; (vii) un Fv de cadena única (scFv), véase, por ejemplo, Bird *et al.* (1988) *Science* 242: 423-426; y Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 5879-5883; (viii) un anticuerpo de dominio único. Estos fragmentos de anticuerpo se obtienen usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica y se analizan para identificar su utilidad de la misma manera que se hace con los anticuerpos intactos.

El término "anticuerpo" incluye moléculas intactas, así como fragmentos funcionales de las mismas. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden estar alteradas, por ejemplo, mutadas, para modificar las propiedades del anticuerpo (por ejemplo, para aumentar o disminuir uno o más de: unión a receptores Fc, glicosilación de anticuerpos, número de residuos de cisteína, función de células efectoras o función de complemento).

Las moléculas de anticuerpo también pueden ser anticuerpos de dominio único. Los anticuerpos de dominio único pueden incluir anticuerpos cuyas regiones determinantes de la complementariedad son parte de un polipéptido de dominio único. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, anticuerpos de cadena pesada, anticuerpos naturalmente desprovistos de cadenas ligeras, anticuerpos de dominio único derivados de anticuerpos convencionales de 4 cadenas, anticuerpos modificados genéticamente y estructuras de dominio único distintas de aquellas derivadas de anticuerpos. Los anticuerpos de dominio único pueden ser cualquiera de los divulgados en la técnica, o cualquier anticuerpo de dominio único futuro. Los anticuerpos de dominio único se pueden derivar de cualquier especie, incluyendo, pero no limitado a, ratón, ser humano, camello, llama, pescado, tiburón, cabra, conejo y bovino. De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, un anticuerpo de dominio único es un anticuerpo de dominio único de origen natural conocido como anticuerpo de cadena pesada desprovisto de cadena ligera. Dichos anticuerpos de dominio único se describen en WO 9404678, por ejemplo. Por razones de claridad, este dominio variable derivado de un anticuerpo de cadena pesada naturalmente desprovisto de cadena ligera se conoce en el presente documento como un VHH o nanocuerpo para distinguirlo de un VH convencional de inmunoglobulinas de cuatro cadenas. Dicha molécula VHH se puede derivar de anticuerpos producidos en especies *Camelidae*, por ejemplo camello, llama, dromedario, alpaca y guanaco. Otras especies además de *Camelidae* pueden producir anticuerpos de cadena pesada naturalmente desprovistos de cadena ligera. Estos VHH están dentro del alcance de la divulgación.

Las regiones VH y VL se pueden subdividir en regiones de hipervariabilidad, denominadas "regiones determinantes de la complementariedad" (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas "regiones marco" (FR o FW).

La extensión de la región marco y las CDR se ha definido con precisión mediante una serie de métodos (véase, Kabat, E. A., *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. *et al.* (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917; y la definición de AbM usada por el Oxford Molecular's AbM antibody modeling software. Véase, en general, por ejemplo, *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains*. En: *Antibody Engineering Lab Manual* (Ed.: Duebel, S. y Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg).

Los términos "región determinante de la complementariedad" y "CDR", como se usan en el presente documento, se refieren a las secuencias de aminoácidos dentro de las regiones variables de anticuerpos que confieren especificidad de antígeno y afinidad de unión. En general, hay tres CDR en cada región variable de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, HCDR3) y tres CDR en cada región variable de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, LCDR3).

Los límites precisos de la secuencia de aminoácidos de una CDR dada se pueden determinar usando cualquiera de una serie de esquemas bien conocidos, incluyendo los descritos por Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5ta Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (esquema de numeración de "Kabat"), Al-Lazikani *et al.*, (1997) *JMB* 273,927-948 (esquema de numeración de "Chothia"). Tal como se usa en el presente documento, las CDR definidas según el esquema de numeración de "Chothia" también se conocen a veces como "bucles hipervariables".

Por ejemplo, bajo el esquema de numeración de Kabat, los residuos de aminoácidos de CDR en el dominio variable de cadena pesada (VH) se numeran 31-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) y 99-109 (HCDR3); y los residuos de aminoácidos de CDR en el dominio variable de cadena ligera (VL) se numeran 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) y 89-97 (LCDR3). Bajo el esquema de numeración de Chothia, los residuos de aminoácidos de CDR en VH se numeran 26-32 (HCDR1), 52-57 (HCDR2) y 99-109 (HCDR3); y los residuos de aminoácidos en VL se numeran 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) y 91-96 (LCDR3). Al combinar las definiciones de CDR de Kabat y Chothia, las CDR se componen de los residuos de aminoácidos 26-35 (hCDR1), 50-66 (HCDR2) y 99-109 (HCDR3) en VH humano y los residuos de aminoácidos 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) y 89-97 (LCDR3) en VL humano.

Generalmente, a menos que se indique específicamente otra cosa, las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 pueden incluir cualquier combinación de una o más CDR de Kabat y/o bucles hipervariables de Chothia, por ejemplo, descritas en la Tabla 1. En una realización, se usan las siguientes definiciones para las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 descritas en la Tabla 1: HCDR1 de acuerdo con las definiciones de CDR combinadas de Kabat y Chothia, y HCCDRs 2-3 y LCCDRs 1-3 de acuerdo con la definición de CDR Kabat. Según todas las definiciones, cada VH y VL típicamente incluye tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino terminal hasta el extremo carboxilo terminal en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Tal como se usa en el presente documento, una "secuencia de dominio variable de inmunoglobulina" se refiere a una secuencia de aminoácidos que puede formar la estructura de un dominio variable de inmunoglobulina. Por ejemplo, la secuencia puede incluir toda o parte de la secuencia de aminoácidos de un dominio variable de origen natural. Por ejemplo, la secuencia puede o no incluir uno, dos, o más aminoácidos N- o C- terminal, o puede incluir otras alteraciones que son compatibles con la formación de la estructura de proteína.

El término "sitio de unión a antígeno" se refiere a la parte de una molécula de anticuerpo que comprende los determinantes que forman una interfaz que se une al polipéptido PD-L1, o a un epítipo del mismo. Con respecto a las proteínas (o miméticos de proteínas), el sitio de unión a antígeno incluye típicamente uno o más bucles (de al menos cuatro aminoácidos o miméticos de aminoácidos) que forman una interfaz que se une al polipéptido PD-L1. Típicamente, el sitio de unión a antígeno de una molécula de anticuerpo incluye al menos uno o dos CDR y/o bucles hipervariables, o más típicamente al menos tres, cuatro, cinco o seis CDR y/o bucles hipervariables.

Los términos "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal" tal como se usan en el presente documento, se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpo de composición molecular única. Una composición de anticuerpo monoclonal muestra una especificidad y afinidad de unión únicas para un epítipo en particular. Se puede fabricar un anticuerpo monoclonal mediante tecnología de hibridomas o a través de métodos que no usan la tecnología de hibridomas (por ejemplo, métodos recombinantes).

Una proteína "efectivamente humana" es una proteína que no provoca una respuesta de anticuerpos neutralizantes, por ejemplo, respuesta de anticuerpos anti-murinos humanos (HAMA). Los HAMA pueden ser problemáticos en un número de circunstancias, por ejemplo, si la molécula de anticuerpo se administra repetidamente, por ejemplo, en el tratamiento de un estado de enfermedad crónica o recurrente. Una respuesta de HAMA puede hacer que la administración repetida de anticuerpos sea potencialmente ineficaz debido a un aumento en la eliminación de anticuerpos del suero (véase, por ejemplo Saleh *et al.*, *Cancer Immunol. Immunother.*, 32: 180-190 (1990)) y también debido a posibles reacciones alérgicas (véase, por ejemplo, LoBuglio por ejemplo, *Hybridoma*, 5: 5117-5123 (1986)).

La molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo policlonal o un anticuerpo monoclonal. En otras realizaciones, el anticuerpo se puede producir de manera recombinante, por ejemplo, se puede producir mediante expresión en fagos o a través de métodos combinatorios.

La expresión en fagos y los métodos combinatorios para generar anticuerpos son conocidos en la técnica (como se describe en, por ejemplo, Ladner *et al.* Patente de Estados Unidos No. 5,223,409; Kang *et al.* Publicación Internacional No. WO 92/18619; Dower *et al.* Publicación Internacional No. WO 91/17271; Winter *et al.* Publicación Internacional No. WO 92/20791; Markland *et al.* Publicación Internacional No. WO 92/15679; Breitling *et al.* Publicación Internacional No. WO 93/01288; McCafferty *et al.* Publicación Internacional No. WO 92/01047; Garrard *et al.* Publicación Internacional No. WO 92/09690; Ladner *et al.* Publicación Internacional No. WO 90/02809; Fuchs *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9: 1370-1372; Hay *et al.* (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3: 81-85; Huse *et al.* (1989) *Science* 246: 1275-1281; Griffiths *et al.* (1993) *EMBO J* 12: 725-734; Hawkins *et al.* (1992) *J Mol Biol* 226: 889-896; Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352: 624-628; Gram *et al.* (1992) *PNAS* 89: 3576-3580; Garrard *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9: 1373-1377; Hoogenboom *et al.* (1991) *Nuc Acid Res* 19: 4133-4137; y Barbas *et al.* (1991) *PNAS* 88: 7978-7982).

En una realización, el anticuerpo es un anticuerpo completamente humano (por ejemplo, un anticuerpo creado en un ratón que ha sido modificado genéticamente para producir un anticuerpo a partir de una secuencia de inmunoglobulina humana) o un anticuerpo no humano, por ejemplo, un anticuerpo de roedor (ratón o rata), cabra, primate (por ejemplo, mono), anticuerpo de camello. Preferiblemente, el anticuerpo no humano es un anticuerpo de roedor (ratón o rata). Son conocidos en la técnica métodos para producir anticuerpos de roedores.

Los anticuerpos monoclonales humanos se pueden generar usando ratones transgénicos con genes de inmunoglobulina humana en lugar del sistema murino. Los esplenocitos de estos ratones transgénicos inmunizados

con el antígeno de interés se usan para producir hibridomas que secretan mAb humanos con afinidades específicas por epítomos de una proteína humana (véase, por ejemplo, Wood *et al.* Solicitud Internacional WO 91/00906, Kucherlapati *et al.* Publicación PCT WO 91/10741; Lonberg *et al.* Solicitud Internacional WO 92/03918; Kay *et al.* Solicitud Internacional 92/03917; Lonberg, N. *et al.* 1994 *Nature* 368: 856-859; Green, L.L. *et al.* 1994 *Nature Genet.* 7: 13-21; Morrison, S.L. *et al.* 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-6855; Bruggeman *et al.* 1993 *Year Immunol* 7: 33-40; Tuailon *et al.* 1993 *PNAS* 90: 3720-3724; Bruggeman *et al.* 1991 *Eur J Immunol* 21: 1323-1326).

Un anticuerpo puede ser un anticuerpo en el que la región variable, o una porción de la misma, por ejemplo, las CDR, se generan en un organismo no humano, por ejemplo una rata o un ratón. Los anticuerpos quiméricos, con injerto de CDR y humanizados hacen parte de la divulgación. Los anticuerpos generados en un organismo no humano, por ejemplo, una rata o un ratón, y luego modificados, por ejemplo, en la región constante o marco variable, para disminuir la antigenicidad en un ser humano hacen parte de la divulgación.

Los anticuerpos quiméricos se pueden producir mediante técnicas de ADN recombinante conocidas en la técnica (véase Robinson *et al.*, Publicación de Patente Internacional PCT/US86/02269; Akira, *et al.*, Solicitud de Patente Europea 184,187; Taniguchi, M., Solicitud de Patente Europea 171,496; Morrison *et al.*, Solicitud de Patente Europea 173,494; Neuberger *et al.*, Solicitud Internacional WO 86/01533; Cabilly *et al.* Patente de Estados Unidos No. 4,816,567; Cabilly *et al.*, Solicitud de Patente Europea 125,023; Better *et al.* (1988 *Science* 240: 1041-1043); Liu *et al.* (1987) *PNAS* 84: 3439-3443; Liu *et al.*, 1987, *J. Immunol.* 139: 3521-3526; Sun *et al.* (1987) *PNAS* 84: 214-218; Nishimura *et al.*, 1987, *Canc. Res.* 47: 999-1005; Wood *et al.* (1985) *Nature* 314: 446-449; y Shaw *et al.*, 1988, *J. Natl Cancer Inst.* 80: 1553-1559).

Un anticuerpo humanizado o con injerto de CDR tendrá al menos una o dos, pero generalmente las tres CDR receptoras (de las cadenas de inmunoglobulina pesada o ligera) reemplazadas con una CDR donante. El anticuerpo puede ser reemplazado con al menos una parte de una CDR no humana o solo algunas de las CDR pueden ser sustituidas con CDR no humanas. Solo es necesario reemplazar el número de CDR requeridas para la unión del anticuerpo humanizado a PD-L1. Preferiblemente, el donante será un anticuerpo de roedor, por ejemplo, un anticuerpo de rata o ratón, y el receptor será un marco humano o un marco consenso humano. Por lo general, la inmunoglobulina que proporciona las CDR se llama el "donante" y la inmunoglobulina que proporciona el marco que se llama el "aceptor". En una realización, la inmunoglobulina donante es no humana (por ejemplo, de roedor). El marco aceptor es un marco de origen natural (por ejemplo, humano) o un marco consenso, o una secuencia aproximadamente 85% o más, preferiblemente 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma.

Tal como se usa en el presente documento, el término "secuencia consenso" se refiere a la secuencia formada a partir de los aminoácidos (o nucleótidos) que ocurren con mayor frecuencia en una familia de secuencias relacionadas (véase por ejemplo, Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Alemania 1987). En una familia de proteínas, cada posición en la secuencia consenso está ocupada por el aminoácido que ocurre con mayor frecuencia en esa posición en la familia. Si dos aminoácidos ocurren igual frecuencia, cualquiera de los dos se puede incluir en la secuencia consenso. Un "marco consenso" se refiere a la región marco en la secuencia de inmunoglobulina consenso.

Un anticuerpo puede ser humanizado mediante métodos conocidos en la técnica (véase por ejemplo, Morrison, S. L., 1985, *Science* 229:1202-1207, por Oi *et al.*, 1986, *BioTechniques* 4: 214, y por Queen *et al.* US 5,585,089, US 5,693,761 y US 5,693,762).

Los anticuerpos humanizados o con injerto de CDR se pueden producir mediante injerto de CDR o sustitución de CDR, donde una, dos, o todas las CDR de una cadena de inmunoglobulina pueden ser reemplazadas. Véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos 5,225,539; Jones *et al.* 1986 *Nature* 321: 552-525; Verhoeyan *et al.* 1988 *Science* 239: 1534; Beidler *et al.* 1988 *J. Immunol.* 141: 4053-4060; Winter US 5,225,539. Winter describe un método de injerto de CDR que se puede usar para preparar los anticuerpos humanizados de la presente divulgación (Solicitud de Patente del Reino Unido GB 2188638A, presentada el 26 de marzo de 1987; Winter US 5,225,539).

También dentro del alcance de la divulgación se incluyen anticuerpos humanizados en los que los aminoácidos específicos se han sustituido, eliminado o añadido. Los criterios para seleccionar aminoácidos del donante se describen en US 5,585,089, por ejemplo, columnas 12-16 de US 5,585,089, por ejemplo, columnas 12-16 de US 5,585,089. Otras técnicas para humanizar anticuerpos se describen en Padlan *et al.* EP 519596 A1, publicado el 23 de diciembre 1992.

La molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo de cadena única. Un anticuerpo de cadena única (scFv) se puede diseñar mediante ingeniería genética (véase, por ejemplo, Colcher, D. *et al.* (1999) *Ann N Y Acad Sci* 880: 263-80; y Reiter, Y. (1996) *Clin Cancer Res* 2: 245-52). El anticuerpo de cadena única puede ser dimerizado o multimerizado para generar anticuerpos multivalentes que tienen especificidades para diferentes epítomos de la misma proteína diana.

En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena pesada elegida entre, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE; en particular, elegida entre, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 (por ejemplo, humanas). En otra realización, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena ligera elegida



entre, por ejemplo, las regiones constantes de cadena ligera de kappa o lambda (por ejemplo, humanas). La región constante puede estar alterada, por ejemplo, mutada, para modificar las propiedades del anticuerpo (por ejemplo, para aumentar o disminuir uno o más de: unión a receptores Fc, glicosilación de anticuerpos, número de residuos de cisteína, función de células efectoras y/o función de complemento). En una realización, el anticuerpo tiene: función efectora y puede fijar el complemento. En otras realizaciones, el anticuerpo no reclutar células efectoras ni fija el complemento. En otra realización, el anticuerpo se tiene capacidad reducida o no tiene capacidad para unirse a un receptor Fc. Por ejemplo, es un isotipo o subtipo, fragmento u otro mutante, que no permite la unión a un receptor Fc, por ejemplo, tiene una región de unión al receptor Fc mutagenizada o eliminada.

Los métodos para alterar una región constante de anticuerpo se conocen en la técnica. Los anticuerpos con función alterada, por ejemplo, afinidad alterada por un ligando efector, tales como FcR en una célula o el componente C1 del complemento, se pueden producir mediante la sustitución de al menos un residuo de aminoácido en la porción constante del anticuerpo con un residuo diferente (véase, por ejemplo, EP 388,151 A1, Patente de los Estados Unidos No. 5,624,821 y Patente de los Estados Unidos No. 5,648,260). Pueden describirse tipos similares de alteraciones que, cuando se aplican a inmunoglobulina murina o a inmunoglobulina de otras especies, pueden reducir o eliminar estas funciones.

Una molécula de anticuerpo se puede derivar o enlazar a otra molécula funcional (por ejemplo, otro péptido o proteína). Tal como se usa en el presente documento, una molécula de anticuerpo "derivada" es una molécula que ha sido modificada. Los métodos de derivatización incluyen, pero no se limitan a, la adición de una fracción fluorescente, un radioisótopo, una toxina, una enzima o un ligando de afinidad tal como la biotina. Por consiguiente, las moléculas de anticuerpo de la invención pretenden incluir formas derivadas y modificadas de otras maneras de los anticuerpos descritos en el presente documento, incluyendo moléculas de inmunoadhesión. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo puede ser enlazada funcionalmente (mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otra manera) a una o más entidades moleculares, tales como otro anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico o un diacuerpo), un agente detectable, un agente citotóxico, un agente farmacéutico y/o una proteína o péptido que pueda mediar la asociación del anticuerpo o porción de anticuerpo con otra molécula (tal como una región principal de estreptavidina o una etiqueta de polihistidina).

Un tipo de molécula de anticuerpo derivada se produce a través del intercambio de dos o más anticuerpos (del mismo tipo o de tipos diferentes, por ejemplo, para crear anticuerpos biespecíficos). Agentes de entrecruzamiento adecuados incluyen aquellos que son heterobifuncionales, que tienen dos grupos reactivos claramente separados mediante un espaciador apropiado (por ejemplo, m-maleimidobenzil-N-hidroxisuccinimida éster) u homobifuncionales (por ejemplo, suberato de disuccinimidilo). Dichos enlazadores se pueden adquirir en Pierce Chemical Company, Rockford, Ill.

Los agentes detectables útiles con los que se puede derivar (o marcar) una molécula de anticuerpo de la invención incluyen compuestos fluorescentes, diversas enzimas, grupos prostéticos, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes, átomos metálicos emisores de fluorescencia, por ejemplo, Europio (Eu), y otros lantánidos y materiales radiactivos (descritos a continuación). Agentes de ejemplo detectables fluorescentes incluyen fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, cloruro de 5dimetilamina-1-naftalenosulfonilo, ficoeritrina y similares. Un anticuerpo también se puede derivar con enzimas detectables, tales como fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante,  $\beta$ -galactosidasa, acetilcolinesterasa, glucosa oxidasa y similares. Cuando un anticuerpo se derivatiza con una enzima detectable, este se detecta mediante la adición de reactivos adicionales que la enzima usa para producir un producto de reacción detectable. Por ejemplo, cuando el agente detectable peroxidasa de rábano está presente, la adición de peróxido de hidrógeno y diaminobencidina conduce a un producto de reacción coloreado, el cual es detectable. Una molécula de anticuerpo también puede ser derivada con un grupo prostético (por ejemplo, estreptavidina/biotina y avidina/biotina). Por ejemplo, un anticuerpo se puede derivar con biotina, y ser detectado a través de medición indirecta de la unión a avidina o estreptavidina. Ejemplos de materiales fluorescentes adecuados incluyen umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina fluoresceína, cloruro de dansilo y ficoeritrina; ejemplos de materiales luminiscentes adecuados incluyen luminol; ejemplos de materiales bioluminiscentes adecuados incluyen luciferasa, luciferina y aequorina.

La molécula de anticuerpo marcada se puede usar, por ejemplo, para realizar diagnósticos y/o experimentalmente en una serie de contextos, incluyendo (i) para aislar un antígeno predeterminado mediante técnicas estándar, tales como cromatografía de afinidad o inmunoprecipitación; (ii) para detectar un antígeno predeterminado (por ejemplo, en un lisado celular o un sobrenadante celular) con el fin de evaluar la abundancia y el patrón de expresión de la proteína; (iii) para monitorear los niveles de proteína en tejido como parte de un procedimiento de ensayo clínico, por ejemplo, para determinar la eficacia de un régimen de tratamiento dado.

Una molécula de anticuerpo se puede conjugar a otra entidad molecular, típicamente una etiqueta o un agente o fracción terapéutico (por ejemplo, un agente o fracción citotóxico o citostático). Los isótopos radiactivos se pueden usar en aplicaciones de diagnóstico o terapéuticas. Los isótopos radiactivos que pueden ser acoplados a los anticuerpos anti-PSMA incluyen, pero no se limitan a, emisores  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ , o emisores  $\beta$  y  $\gamma$ . Dichos isótopos radioactivos incluyen, incluyen, pero no se limitan a, yodo ( $^{131}\text{I}$  o  $^{125}\text{I}$ ), itrio ( $^{90}\text{Y}$ ), lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ), actinio ( $^{225}\text{Ac}$ ), praseodimio, astato ( $^{211}\text{At}$ ), renio ( $^{186}\text{Re}$ ), bismuto ( $^{212}\text{Bi}$  o  $^{213}\text{Bi}$ ), indio ( $^{111}\text{In}$ ), tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), fósforo ( $^{32}\text{P}$ ), rodio ( $^{188}\text{Rh}$ ), sulfuro ( $^{35}\text{S}$ ), carbono ( $^{14}\text{C}$ ), tritio ( $^3\text{H}$ ), cromo ( $^{51}\text{Cr}$ ), cloro ( $^{36}\text{Cl}$ ), cobalto ( $^{57}\text{Co}$  o  $^{58}\text{Co}$ ), iron ( $^{59}\text{Fe}$ ), selenio ( $^{75}\text{Se}$ ) o galio ( $^{67}\text{Ga}$ ). Los

radioisótopos útiles como agentes terapéuticos incluyen itrio ( $^{90}\text{Y}$ ), lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ), actinio ( $^{225}\text{Ac}$ ), praseodimio, astato ( $^{211}\text{At}$ ), renio ( $^{186}\text{Re}$ ), bismuto ( $^{212}\text{Bi}$  o  $^{213}\text{Bi}$ ) y rodio ( $^{188}\text{Rh}$ ). Los radioisótopos útiles como marcadores, por ejemplo, para uso en diagnóstico, incluyen yodo ( $^{131}\text{I}$  o  $^{125}\text{I}$ ), indio ( $^{111}\text{In}$ ), tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), fósforo ( $^{32}\text{P}$ ), carbono ( $^{14}\text{C}$ ) y tritio ( $^3\text{H}$ ), o uno o más de los isótopos terapéuticos enumerados anteriormente.

5 La divulgación proporciona moléculas de anticuerpo radiomarcadas y métodos para marcarlas. En una realización, un se divulga un método para marcar una molécula de anticuerpo. El método incluye poner en contacto una molécula de anticuerpo con un agente quelante para así producir un anticuerpo conjugado. El anticuerpo conjugado se radiomarca con un radioisótopo, por ejemplo,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$  y  $^{177}\text{Lu}$ , para producir de ese modo una molécula de anticuerpo marcada.

10 Como se discutió anteriormente, la molécula de anticuerpo se puede conjugar a un agente terapéutico. Radioisótopos terapéuticamente activos ya se han mencionado. Ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen taxol, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etopósido, tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorubicina, dihidroxi antraceno diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-dehidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, puromicina, maitansinoides, por  
15 ejemplo, maitansinol (véase Patente de Estados Unidos. No. 5,208,020), CC-1065 (véase Patente de Estados Unidos No. 5,475,092, 5,585,499, 5,846, 545) y análogos u homólogos de los mismos. Los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes (por ejemplo, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracilo decarbazina), agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, tioepa clorambucilo, CC-1065, melfalán, carmustina (BSNU) y lomustina (CCNU), ciclofosfamida, busulfán, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C y  
20 cis-diclorodiamina platino (II) o cisplatino (DDP)), antraciclina (por ejemplo, daunorubicina (anteriormente daunomicina) y doxorubicina), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, mitramicina, y antramina (AMC)), y agentes anti-mitóticos (por ejemplo, vincristina, vinblastina, taxol y maitansinoides).

25 La divulgación presenta además un método para proporcionar una molécula de unión a la diana que se une específicamente a un receptor PD-L1. Por ejemplo, la molécula de unión a la diana es una molécula de anticuerpo. El método incluye: proporcionar una proteína diana que comprende al menos una porción de proteína no humana, la porción homóloga a (al menos 70, 75, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98% idéntica a) una porción correspondiente de una proteína diana humana, pero que difieren en al menos un aminoácido (por ejemplo, al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve aminoácidos); obtener una molécula de anticuerpo que se une específicamente  
30 al antígeno; y evaluar la eficacia del agente de unión en la modulación de la actividad de la proteína diana. El método puede incluir además administrar el agente de unión (por ejemplo, una molécula de anticuerpo) o un derivado (por ejemplo, una molécula de anticuerpo humanizado) a un sujeto humano.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo multi-específica (por ejemplo, una molécula de anticuerpo biespecífica o triespecífica). Los protocolos para la generación de moléculas de anticuerpos biespecíficas o heterodiméricas se conocen en la técnica, incluyendo, pero no limitado a, por ejemplo, el enfoque "botón en ojal" descrito en, por ejemplo, US 5731168; el emparejamiento de Fc mediante orientación por interacción electrostática, tal como se describe en, por ejemplo, WO 09/089004, WO 06/106905 y WO 2010/129304; formación de heterodímeros mediante Dominios Modificados Genéticamente por Intercambio de Cadenas (SEED), tal como se describe en, por ejemplo, WO 07/110205; intercambio de brazos Fab, tal como se describe en, por ejemplo, WO  
40 08/119353, WO 2011/131746 y WO 2013/060867; conjugado de anticuerpo doble, por ejemplo, mediante entrecruzamiento de anticuerpos para generar una estructura bi-específica usando un reactivo heterobifuncional que tiene un grupo amino-reactivo y un grupo reactivo sulfhidrilo, tal como se describe en, por ejemplo, US 4433059; determinantes de anticuerpos biespecíficos generados recombinando medios anticuerpos (Fab o pares de cadena pesada-ligera) de diferentes anticuerpos a través de ciclo de reducción y oxidación de uniones de disulfuro entre las dos cadenas pesadas, tal como se describe en, por ejemplo, US 4444878; anticuerpos trifuncionales, por ejemplo, tres fragmentos Fab' entrecruzados a través de grupos reactivos sulfhidrilo, tal como se describe en, por ejemplo, US5273743; proteínas de unión biosintéticas, por ejemplo, par de scFv entrecruzados a través de extremos C-terminal, preferiblemente a través de entrecruzamiento químico de reactivos disulfuro o amino-reactivos, tal como se describe en, por ejemplo, US5534254; anticuerpos bifuncionales, por ejemplo, fragmentos Fab con diferentes especificidades de unión dimerizados a través de cremalleras de leucina (por ejemplo, c-fos y c-jun) que tienen el dominio constante reemplazado, tal como se describe en, por ejemplo, US5582996; receptores oligoespecíficos mono y oligovalentes, por ejemplo, regiones VH-CH1 de dos anticuerpos (dos fragmentos Fab) enlazadas mediante un enlazador polipéptido entre la región CH1 de un anticuerpo y la región VH del otro anticuerpo típicamente con cadenas ligeras asociadas, tal como se describe en, por ejemplo, US5591828; conjugados anticuerpo-ADN biespecíficos, por ejemplo, entrecruzamiento de anticuerpos o fragmentos Fab a través de una pieza de doble cadena de ADN, tal como se describe en, por ejemplo, US5635602; proteínas de fusión biespecíficas, por ejemplo, un constructo de expresión que contiene dos scFv con un enlazador péptido helicoidal hidrófilo entre ellos y una región constante completa, tal como se describe en, por ejemplo, US5637481; proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas, por ejemplo, dímeros de polipéptidos con un primer dominio con región de unión de región variable de cadena pesada de Ig, un segundo dominio con región de unión de región variable de cadena ligera de Ig, generalmente conocidos como diacuerpos (las estructuras de orden superior también se incluyen y crean moléculas biespecíficas, triespecíficas o tetraespecíficas, tal como se describe en, por ejemplo, US5837242; constructos de minicuerpos con cadenas VL y VH enlazadas, conectadas además con espaciadores péptidos a una región bisagra de anticuerpo y región CH3, que pueden ser  
60

- dimerizados para formar moléculas biespecíficas/multivalentes, tal como se describe en, por ejemplo, US5837821; dominios VH y VL enlazados mediante un enlazador péptido corto (por ejemplo, 5 o 10 aminoácidos) o sin ningún enlazador en ninguna de las orientaciones, que pueden formar dímeros para formar diacuerpos biespecíficos; trimeros y tetrameros, tal como se describe en, por ejemplo, US5844094; cadena de dominios VH (o dominios VL en miembros de familias) conectada mediante enlaces péptidos con grupos entrecruzables en el C-terminal, asociada además dominos VL para formar una serie de FV (o scFv), tal como se describe en, por ejemplo, US5864019; y polipéptidos de unión de cadena única con un dominio VH y un dominio VL enlazados a través de un enlazador polipéptido se combinan en estructuras multivalentes mediante entrecruzamiento no covalente o químico para formar, por ejemplo, estructuras homobivalentes, heterobivalentes, trivalentes y tetravalentes usando formatos de tipo scFV o diacuerpos, tal como se describe en, por ejemplo, US5869620. Ejemplos adicionales de moléculas multiespecíficas y biespecíficas y métodos para producirlas se encuentran, por ejemplo, en US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663, US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002004587A1, US2002076406A1, US2002103345A1, US2003207346A1, US2003211078A1, US2004219643A1, US2004220388A1, US2004242847A1, US2005003403A1, US2005004352A1, US2005069552A1, US2005079170A1, US2005100543A1, US2005136049A1, US2005136051A1, US2005163782A1, US2005266425A1, US2006083747A1, US2006120960A1, US2006204493A1, US2006263367A1, US2007004909A1, US2007087381A1, US2007128150A1, US2007141049A1, US2007154901A1, US2007274985A1, US2008050370A1, US2008069820A1, US2008152645A1, US2008171855A1, US2008241884A1, US2008254512A1, US2008260738A1, US2009130106A1, US2009148905A1, US2009155275A1, US2009162359A1, US2009162360A1, US2009175851A1, US2009175867A1, US2009232811A1, US2009234105A1, US2009263392A1, US2009274649A1, EP346087A2, WO0006605A2, WO02072635A2, WO04081051A1, WO06020258A2, WO2007044887A2, WO2007095338A2, WO2007137760A2, WO2008119353A1, WO2009021754A2, WO2009068630A1, WO9103493A1, WO9323537A1, WO9409131A1, WO9412625A2, WO9509917A1, WO9637621A2, WO9964460A1.
- En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo monoespecífica, biespecífica o multiespecífica) está enlazada covalentemente, por ejemplo, fusionada, a otro socio por ejemplo, una proteína, por ejemplo, una, dos o más citoquinas, por ejemplo, tal como una molécula de fusión, por ejemplo, una proteína de fusión. En otras realizaciones, la molécula de fusión comprende una o más proteínas, por ejemplo, una, dos o más citoquinas. En una realización, la citoquina es una interleuquina (IL) seleccionada entre una, dos, tres o más de IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 o IL-21. En una realización, una molécula de anticuerpo biespecífica tiene una primera especificidad de unión a un primer objetivo (por ejemplo, PD-1), una segunda especificidad de unión a un segundo objetivo (por ejemplo, LAG-3 o TIM-3), y está opcionalmente enlazada a un dominio de interleuquina (por ejemplo, IL-12), por ejemplo, IL-12 de extensión completa o una porción de la misma.
- Una "proteína de fusión" y un "polipéptido de fusión" se refieren a un polipéptido que tiene al menos dos porciones covalentemente enlazadas entre sí, donde cada una de las porciones es un polipéptido que tiene una propiedad diferente. La propiedad puede ser una propiedad biológica, como actividad *in vitro* o *in vivo*. La propiedad también puede ser una propiedad química o física simple, tal como la unión a una molécula diana, la catálisis de una reacción, etc. Las dos porciones se pueden enlazar directamente mediante un enlace péptido sencillo o a través de un enlazador péptido, pero están en el marco de lectura la una con la otra.
- Esta divulgación proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica la molécula de anticuerpo, vectores y células huésped de los mismos anteriormente mencionados. La molécula de ácido nucleico incluye, pero no se limita a, ARN, ADN genómico y ADNc.

#### Ejemplos de moléculas de anticuerpo anti-PD-L1

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende:

- (i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada entre SEQ ID NO.: 1, SEQ ID NO.: 4 o SEQ ID NO.: 195; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO.: 2; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 3; y
- (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO.: 9; una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO.: 10; una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO.: 11.
- En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende:
- (i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada entre SEQ ID NO.: 1, SEQ ID NO.: 4 o SEQ ID NO.: 195; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO.: 5; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 3; y
- (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO.: 12; una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO.: 13; y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO.: 14.

En realizaciones de las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas, la VHCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 1. En otras realizaciones, la VHCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 4. En aún otras realizaciones, la VHCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 195.

5 En realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas tienen una región variable de cadena pesada que comprende al menos una región marco (FW) que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO.: 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152 o 154, o una secuencia de aminoácidos con al menos 90% de identidad frente a la misma, o que tiene no más de dos sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO.: 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152 o 154.

10 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas tienen una región variable de cadena pesada que comprende al menos una región marco que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO.: 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152 o 154.

En aún otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas tienen una región variable de cadena pesada que comprende al menos dos, tres o cuatro regiones marco que comprenden las secuencias de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO.: 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152 o 154.

20 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una secuencia de aminoácidos VHFW1 de SEQ ID NO.: 124, 126, 128 o 130, una secuencia de aminoácidos VHFW2 de SEQ ID NO.: 132, 134, 136, 138, 140 o 142, y una secuencia de aminoácidos VHFW3 de SEQ ID NO.: 144, 146, 148, 150 o 152, y, opcionalmente, que comprende además una secuencia de aminoácidos VHFW4 de SEQ ID NO.: 154.

25 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas tienen una región variable de cadena ligera que comprende al menos una región marco que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO.: 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184 o 186, o una secuencia de aminoácidos con al menos 90% de identidad frente a la misma, o que tiene no más de dos sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de aminoácidos de cualquiera de 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184 o 186.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas tienen una región variable de cadena ligera que comprende al menos una región marco que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO.: 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184 o 186.

30 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas tienen una región variable de cadena ligera que comprende al menos dos, tres o cuatro regiones marco que comprenden las secuencias de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO.: 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184 o 186.

35 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una secuencia de aminoácidos VHFW1 de SEQ ID NO.: 156, 158, 160, 162, 164 o 166, y una secuencia de aminoácidos VLFW2 de SEQ ID NO.: 168 o 170, y una secuencia de aminoácidos VLFW3 de SEQ ID NO.: 172, 174, 176, 178, 180, 182, o 184, y, opcionalmente, que comprende además una secuencia de aminoácidos VLFW4 de SEQ ID NO.: 186.

En otras realizaciones, los anticuerpos anteriormente mencionados comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 85% idéntica a cualquiera de SEQ ID NO.: 18, 30, 38, 46, 50, 54, 62, 70 o 78.

40 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 18, 30, 38, 46, 50, 54, 62, 70 o 78.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 85% idéntica a cualquiera de SEQ ID NO.: 22, 26, 34, 42, 58, 66, 74, 82 o 86.

45 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 22, 26, 34, 42, 58, 66, 74, 82 o 86.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 18.

50 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 20.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 30.







- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 48 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 44.
- 5 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 52 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 44.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 52 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 24.
- 10 En otras realizaciones, los anticuerpos anteriormente mencionados comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 52 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 88.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 260 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 44.
- 15 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 56 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 60.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 56 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 88.
- 20 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 64 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 68.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 64 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 88.
- 25 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 72 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 68.
- 30 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 80 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 84.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 287 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 84.
- 35 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 197 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 36.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 91 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 44.
- 40 En otras realizaciones, los anticuerpos anteriormente mencionados comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 86 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 68.
- 45 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas se eligen entre un Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv o un fragmento Fv de cadena única (scFv).
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una región constante de cadena pesada seleccionada entre IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.
- 50 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una región constante de cadena ligera seleccionada entre las regiones constantes de cadena ligera de kappa o lambda.



En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una región constante de cadena pesada de IgG4 humana con una mutación en la posición 228 de SEQ ID NO.: 188 o 190 y una región constante de la cadena ligera de kappa.

- 5 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una región constante de cadena pesada de IgG4 humana con una mutación Serina a Prolina en la posición 228 de SEQ ID NO.: 188 o 190 y una región constante de la cadena ligera de kappa.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una región constante de cadena pesada de IgG1 humana con una mutación Asparagina a Alanina en la posición 297 de SEQ ID NO.: 192 y una región constante de la cadena ligera de kappa.

- 10 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una región constante de cadena pesada de IgG1 humana con una mutación Aspartato a Alanina en la posición 265, y una mutación Prolina a Alanina en la posición 329 de SEQ ID NO.: 193 y una región constante de la cadena ligera de kappa.

- 15 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una región constante de cadena pesada de IgG1 humana con una mutación Leucina a Alanina en la posición 234, y una mutación Leucina a Alanina en la posición 235 de SEQ ID NO.: 194 y una región constante de la cadena ligera de kappa.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas tienen la capacidad de unirse a PD-L1 humano con una constante de disociación ( $K_D$ ) de menos de aproximadamente 0,2 nM.

- 20 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas se unen a PD-L1 humano con una  $K_D$  de menos de aproximadamente 2,5 nM, 2 nM, 1,5 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,2 nM, 0,15 nM, 0,1 nM, 0,05 nM o 0,02 nM, por ejemplo, aproximadamente entre 0,2 nM y 0,1 nM, por ejemplo, aproximadamente entre 0,166 nM y 0,176 nM, por ejemplo, aproximadamente 0,171 nM, o por ejemplo, aproximadamente entre 0,1 nM y 1,5 nM, por ejemplo, aproximadamente entre 0,25 y 0,46 nM, por ejemplo, aproximadamente 0,137 nM, 0,931 nM o 2,14 nM, por ejemplo, según se mide mediante un método Biacore.

- 25 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas se unen a PD-L1 cinomólogo con una  $K_D$  de menos de aproximadamente 1 nM, 0,8 nM, 0,6 nM, 0,4 nM, 0,2 nM, 0,15 nM, 0,1 nM, 0,05 nM o 0,02 nM, por ejemplo, aproximadamente entre 0,1 nM y 1 nM, por ejemplo, aproximadamente entre 0,2 nM y 0,8 nM, por ejemplo, aproximadamente entre 0,13 nM y 0,11 nM, por ejemplo, aproximadamente 0,124 nM, 0,369 nM, 0,431 nM, 0,735 nM, por ejemplo, según se mide mediante un método Biacore.

- 30 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas se unen a PD-L1 murino con una  $K_D$  de menos de aproximadamente 100 nM, 60 nM, 10 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,2 nM, 0,15 nM, 0,1 nM, 0,05 nM o 0,02 nM, por ejemplo, aproximadamente entre 0,13 nM y 0,11 nM, por ejemplo, aproximadamente 0,124 nM, 0,04 nM, 0,075 nM o 77,4 nM, por ejemplo, según se mide mediante un método Biacore.

- 35 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas se unen a PD-L1 de rata con una  $K_D$  de menos de aproximadamente 15 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,2 nM, 0,15 nM, 0,1 nM, 0,05 nM o 0,02 nM, por ejemplo, aproximadamente entre 0,1 nM y 3,5 nM, por ejemplo, aproximadamente entre 0,13 nM y 0,11 nM, por ejemplo, aproximadamente 0,124 nM, 0,04 nM, 0,075 nM, 0,431 nM, 1,36 nM, 6,14 nM o 77,4 nM, por ejemplo, según se midió mediante un método Biacore. En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas se unen a PD-L1 humano y PD-L1 cinomólogo con una  $K_D$  similar, por ejemplo, en el rango de nM, por ejemplo, según se mide mediante un método Biacore.

- 40 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas se unen a células 300.19 que expresan PD-L1 humano (por ejemplo, células 300.19 transfectadas con PD-L1) con una  $K_D$  de menos de aproximadamente 0,5 nM, 0,4 nM, 0,3 nM, 0,2 nM, 0,1 nM, 0,075 nM, 0,05 nM, 0,025 nM o 0,01 nM, por ejemplo, aproximadamente 0,285 nM, por ejemplo, medida mediante análisis FACS.

- 45 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas se unen a células que expresan PD-L1 cinomólogo (por ejemplo, células transfectadas con PD-L1 cinomólogo) con una  $K_D$  de menos de aproximadamente 0,75 nM, 0,5 nM, 0,25 nM o 0,01 nM, por ejemplo, aproximadamente 0,129 nM, por ejemplo, medida mediante análisis FACS.

- 50 En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas no son de reacción cruzada con PD-L1 de ratón o rata. En otras realizaciones, los anticuerpos anteriormente mencionados son de reacción cruzada con PD-L1 de mono rhesus. Por ejemplo, la reactividad cruzada se puede medir a través de un método Biacore o un ensayo de unión usando células que expresan PD-L1 (por ejemplo, células 300.19 que expresan PD-L1 humano). En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas unen un dominio tipo Ig extracelular de PD-L1.

- 55 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas tienen la capacidad de reducir la unión de PD-1 o B7-1 a PD-L1 o a una célula que expresa PD-L1. En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo

- anteriormente mencionadas reducen (por ejemplo, bloquean) la unión de PD-L1 a una célula que expresa PD-L1 (por ejemplo, células 300.19 que expresan PD-L1 humano) con una IC50 de menos de aproximadamente 1,5 nM, 1 nM, 0,8 nM, 0,6 nM, 0,4 nM, 0,2 nM o 0,1 nM, por ejemplo, entre aproximadamente 0,2 nM y aproximadamente 0,1 nM, por ejemplo, aproximadamente 0,15 nM o menos, por ejemplo, aproximadamente 0,145 nM. En algunas realizaciones, los anticuerpos anteriormente mencionados reducen (por ejemplo, bloquean) la unión de B7-1 a una célula que expresa PD-L1 (por ejemplo, células 300.19 que expresan PD-L1 humano) con una IC50 de menos de aproximadamente 2 nM, 1,5 nM, 1 nM, 0,5 nM o 0,2 nM, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 nM y aproximadamente 0,01 nM, o aproximadamente 0,2 nM o menos, por ejemplo, aproximadamente 0,1 nM.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas tienen la capacidad de potenciar una respuesta de células T específica de antígeno.
- En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas aumentan la expresión de IL-2 de células activadas por enterotoxina B estafilocócica (SEB) (por ejemplo, a 25 µg/mL) al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces, por ejemplo, aproximadamente entre 2 y 3 veces, por ejemplo, aproximadamente entre 2 y 2,6 veces, por ejemplo, aproximadamente 2,39 veces, por ejemplo, aproximadamente entre 2,4 y 6,4 veces, en comparación con la expresión de IL-2 cuando se usa un control de isotipo (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, medida a través de un ensayo de activación de células T por SEB, por ejemplo, usando células mononucleares de sangre periférica (PMBC), o un ensayo *ex vivo* en sangre entera humana.
- En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas aumentan la expresión de IFN-γ de células T activadas por SEB (por ejemplo, a 3 pg/mL) al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces, por ejemplo, aproximadamente entre 0,5 y 4,5 veces, por ejemplo, aproximadamente 2,72 veces o, por ejemplo, aproximadamente entre 4 y 7 veces, en comparación con la expresión de IFN-γ cuando se usa un control de isotipo (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, medida a través de un ensayo de actividad de IFN-γ.
- En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas se unen a PD-L1 con una Kd más lenta que  $5 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-4}$ ,  $5 \times 10^{-5}$  o  $1 \times 10^{-5}$  s<sup>-1</sup>, por ejemplo, aproximadamente  $6,33 \times 10^{-5}$  s<sup>-1</sup>, por ejemplo, media a través de un método Biacore. En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas se unen a PD-L1 con una Kd más rápida que  $1 \times 10^4$ ,  $5 \times 10^4$ ,  $1 \times 10^5$  o  $5 \times 10^5$  M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>, por ejemplo, aproximadamente  $3,07 \times 10^4$  M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>, por ejemplo, media a través de un método Biacore.
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es una molécula de anticuerpo monoespecífico o una molécula de anticuerpo biespecífico. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tiene una primera especificidad de unión para PD-L1 y una segunda especificidad de unión para TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), PD-1 o PD-L2. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, por ejemplo, un medio anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de un medio anticuerpo.
- En otro aspecto, la divulgación proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica cualquiera de las moléculas de anticuerpo, vectores y células huésped de los mismos anteriormente mencionados.
- Un ácido nucleico aislado que codifica la región variable de cadena ligera o pesada, o ambas, de cualquiera de las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas.
- En una realización, el ácido nucleico aislado codifica las CDR 1-3 de cadena pesada, donde dicho ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO.: 104-108, 113-117 o 205-208.
- En otra realización, el ácido nucleico aislado codifica las CDR 1-3 de cadena ligera, donde dicho ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO.: 109-112, 118-123, 209-214 y 245-246.
- En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena pesada, donde dicha secuencia de nucleótidos tiene al menos 85% de identidad frente a cualquiera de SEQ ID NO.: 19, 31, 39, 47, 51, 55, 63, 71, 79, 90, 95, 100, 196 o 201.
- En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada, donde dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de SEQ ID NO.: 19, 31, 39, 47, 51, 55, 63, 71, 79, 90, 95, 100, 196 o 201.
- En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada, donde dicha secuencia de nucleótidos tiene al menos 85% de identidad frente a cualquiera de SEQ ID NO.: 21, 33, 41, 49, 53, 57, 65, 73, 81, 92, 97, 101, 198 o 202.
- En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada, donde dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de SEQ ID NO.: 21, 33, 41, 49, 53, 57, 65, 73, 81, 92, 97, 101, 198 o 202.

En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena ligera, donde dicha secuencia de nucleótidos tiene al menos 85% de identidad frente a cualquiera de SEQ ID NO.: 23, 27, 35, 43, 59, 67, 75, 83, 87, 93, 98, 102, 199 o 203.

- 5 En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena ligera, donde dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de SEQ ID NO.: 23, 27, 35, 43, 59, 67, 75, 83, 87, 93, 98, 102, 199 o 203.

En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena ligera, donde dicha secuencia de nucleótidos tiene al menos 85% de identidad frente a cualquiera de SEQ ID NO.: 25, 29, 37, 45, 61, 69, 77, 85, 89, 94, 99, 103, 200 o 204.

- 10 En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena ligera, donde dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de SEQ ID NO.: 25, 29, 37, 45, 61, 69, 77, 85, 89, 94, 99, 103, 200 o 204.

En ciertas realizaciones, se proporcionan uno o más vectores de expresión y células huésped que comprenden los ácidos nucleicos anteriormente mencionados.

- 15 También se proporciona un método para producir una molécula de anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende cultivar la célula huésped tal como se describe en el presente documento bajo condiciones adecuadas para la expresión génica.

#### *Composiciones y kits farmacéuticos*

- 20 La presente divulgación proporciona composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticamente aceptables, que incluyen una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, formulada junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, agentes retardantes isotónicos y de absorción, y similares, fisiológicamente compatibles. El vehículo puede ser adecuado para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, rectal, espinal o epidérmica (por ejemplo, mediante inyección o infusión).

- 25 Las composiciones de esta divulgación pueden estar en una variedad de formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, sólidas y semi-sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, liposomas y supositorios. La forma preferida depende del modo de administración y aplicación terapéutica elegidos para la composición. Composiciones preferidas típicas están en forma de soluciones inyectables o infusibles. El modo preferido de administración es parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular). En una realización preferida, el anticuerpo se administra mediante infusión o inyección intravenosa. En otra realización preferida, el anticuerpo se administra mediante inyección intramuscular o subcutánea.

- 30 Las expresiones "administración parenteral" y "administrado/a parenteralmente" como se usa en el presente documento, significa modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, normalmente mediante inyección, e incluyen, pero no se limitan a, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, e infusión epidural e intrasternal.

- 35 Las composiciones terapéuticas típicamente deben ser estériles y estables en condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición se puede formular como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma, u otra estructura ordenada adecuada para una alta concentración de anticuerpo. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo (*es decir*, el anticuerpo o porción de anticuerpo) en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con un ingrediente o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y otros
- 40 ingredientes requeridos elegidos a partir de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado al vacío y liofilización, los cuales producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente filtrada en estéril del mismo. La fluidez apropiada de una solución se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el
- 45 caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede generar incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

- 50 Las moléculas de anticuerpo se pueden administrar a través de una variedad de métodos conocidos en la técnica, aunque para muchas aplicaciones terapéuticas, la vía/modo de administración preferido es inyección o infusión intravenosa. Por ejemplo, las moléculas de anticuerpo se pueden administrar mediante infusión intravenosa a una velocidad de más de 20 mg/min, por ejemplo, 20-40 mg/min, y típicamente, mayor que o igual a 40 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente entre 35 y 440 mg/m<sup>2</sup>, típicamente, aproximadamente entre 70 y 310 mg/m<sup>2</sup>,
- 55

y más típicamente, aproximadamente entre 110 y 130 mg/m<sup>2</sup>. Por ejemplo, las moléculas de anticuerpo se pueden administrar mediante infusión intravenosa a una velocidad de menos de 10 mg/min; típicamente menos de o igual a 5 mg/min hasta llegar a una dosis de aproximadamente entre 1 y 100 mg/m<sup>2</sup>, típicamente aproximadamente entre 5 y 50 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente entre 7 y 25 mg/m<sup>2</sup> y más típicamente, aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>. Como cualquier experto en la materia podrá observar, la vía y/o modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. En ciertas realizaciones, el compuesto activo se puede preparar con un vehículo que protegerá el compuesto contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos, y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etilvinilacetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Muchos métodos para la preparación de tales formulaciones están patentados o son generalmente conocidos para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

En ciertas realizaciones, una molécula de anticuerpo se puede administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El compuesto (y otros ingredientes, si se desea) también pueden contenerse en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimirse en comprimidos o incorporarse directamente en la dieta del sujeto. Para administración terapéutica oral, los compuestos pueden ser incorporados con excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Para administrar un compuesto de la divulgación mediante una vía de administración diferente a la parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para evitar su inactivación. Las composiciones terapéuticas también se pueden administrar con dispositivos médicos conocidos en la técnica.

Los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, se puede administrar un único bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a través del tiempo o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente según lo indiquen los requerimientos de la situación terapéutica. Es especialmente beneficioso formular composiciones parenterales en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, tal como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente separadas preparadas como dosificaciones unitarias para los sujetos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de dosificación unitarias de la divulgación están definidas por y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular a ser alcanzado y (b) las limitaciones inherentes en la técnica para crear dicho compuesto activo para el tratamiento de sensibilidad en individuos.

Un ejemplo no limitante de un rango terapéuticamente o profilácticamente eficaz de una molécula de anticuerpo es 0,1-30 mg/kg, más preferiblemente 1-25 mg/kg. Las dosis y los regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 pueden ser determinados por un experto en la materia. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra mediante inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intravenosa) a una dosis de aproximadamente entre 1 y 40 mg/kg, por ejemplo, entre 1 y 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente entre 5 y 25 mg/kg, aproximadamente entre 10 y 20 mg/kg, aproximadamente entre 1 y 5 mg/kg, 1 y 10 mg/kg, 5 y 15 mg/kg, 10 y 20 mg/kg, 15 y 25 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg. El programa de dosificación puede variar entre por ejemplo, una vez a la semana y una vez cada 2, 3, o 4 semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra a una dosis de aproximadamente entre 10 y 20 mg/kg cada dos semanas. La molécula de anticuerpo se puede administrar a través de infusión intravenosa a una tasa de más de 20 mg/min, por ejemplo, 20-40 mg/min, y típicamente mayor que o igual a 40 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente entre 35 y 440 mg/m<sup>2</sup>, típicamente aproximadamente entre 70 y 310 mg/m<sup>2</sup>, y más típicamente, aproximadamente entre 110 y 130 mg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, la tasa de infusión entre 110 y 130 mg/m<sup>2</sup> alcanza un nivel de aproximadamente 3 mg/kg. En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo se puede administrar por infusión intravenosa a una tasa de menos de 10 mg/min, por ejemplo, menos de o igual a 5 mg/min para alcanzar una dosis de entre 1 y 100 mg/m<sup>2</sup>, por ejemplo, aproximadamente entre 5 y 50 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente entre 7 y 25 mg/m<sup>2</sup> o aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el anticuerpo se infundió durante un período de aproximadamente 30 min. La molécula de anticuerpo se puede administrar a través de infusión intravenosa a una velocidad de menos de 10 mg/min, preferiblemente menor que o igual a 5 mg/min hasta alcanzar una dosis de aproximadamente entre 1 y 100 mg/m<sup>2</sup>, preferible aproximadamente entre 5 y 50 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente entre 7 y 25 mg/m<sup>2</sup>, y más preferiblemente 10 mg/m<sup>2</sup>. Cabe señalar que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección a tratar. Se debe entender además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos se deben ajustar con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación establecidos en este documento son ejemplares solamente y no pretenden limitar el alcance o práctica de la composición reivindicada.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden incluir una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad profilácticamente eficaz" de un anticuerpo o porción de anticuerpo de la divulgación. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo o fragmento de anticuerpo modificado puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo o porción de anticuerpo para provocar una respuesta deseada.

en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una cantidad en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del anticuerpo o fragmento de anticuerpo modificado se ve compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "dosis terapéuticamente eficaz" inhibe preferiblemente un parámetro medible, por ejemplo, la tasa de crecimiento tumoral en al menos aproximadamente 20%, más preferiblemente en al menos aproximadamente 40%, incluso más preferiblemente en al menos aproximadamente 60%, y aún más preferiblemente en al menos aproximadamente 80% con respecto a sujetos no tratados. La capacidad de un compuesto para inhibir un parámetro medible, por ejemplo cáncer, puede ser evaluada en un sistema modelo animal que prediga la eficacia en tumores humanos. Alternativamente, esta propiedad de una composición se puede evaluar examinando la capacidad del compuesto para inhibir dicha inhibición *in vitro* por medio de ensayos conocidos por un experto en la materia.

- 10 Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado profiláctico deseado. Típicamente, puesto que una dosis profiláctica se usa en sujetos antes haber adquirido la enfermedad o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

- 15 También dentro del alcance de la divulgación está un kit que comprende una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento. El kit puede incluir uno o más de otros elementos, incluyendo: instrucciones de uso; otros reactivos, por ejemplo, una etiqueta, un agente terapéutico, o un agente útil para quelación, o cualquier otro tipo de acoplamiento, un anticuerpo para una etiqueta o agente terapéutico, o una composición radioprotectora; dispositivos u otros materiales para preparar el anticuerpo para la administración; vehículos farmacéuticamente aceptables; y dispositivos u otros materiales para la administración a un sujeto.

- 20 Uso de las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1

Las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 descritas en el presente documento tienen utilidades de diagnóstico *in vitro* e *in vivo*, así como utilidades terapéuticas y profilácticas. Por ejemplo, estas moléculas pueden se pueden administrar a células en cultivo, *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, tales como cánceres y trastornos infecciosos.

- 25 De esta manera, la divulgación también proporciona un método para modificar una respuesta inmunitaria en un sujeto que comprende administrar al sujeto la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, de tal manera que se modifica la respuesta inmunitaria en el sujeto. En una realización, la respuesta inmunitaria se potencia, estimula o sobrerregula. En una realización, las moléculas de anticuerpo potencian una respuesta inmunitaria en un sujeto mediante el bloqueo de PD-L1.

- 30 Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. En una realización, el sujeto es un sujeto humano, por ejemplo, un paciente humano que tiene un trastorno o condición caracterizados por el funcionamiento anormal de PD-L1. El término "animales no humanos" incluye mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos. En una realización, el sujeto es un humano. En una realización, el sujeto es un paciente humano que necesita potenciar una respuesta inmunitaria. En una realización, el sujeto está inmunodeprimido, por ejemplo, el sujeto se está sometiendo, o se ha sometido, a una terapia de quimioterapia o radiación. Alternativamente, o en combinación, el sujeto está, o está en riesgo de estar, inmunosuprimidos como resultado de una infección. Los métodos y las composiciones descritos en el presente documento son adecuados para el tratamiento de pacientes humanos que tienen un trastorno que puede ser tratado aumentando la respuesta inmunitaria mediada por células T. Por ejemplo, los métodos y las composiciones descritos en el presente documento pueden potenciar una serie de actividades inmunes. En una realización, el sujeto ha incrementado el número o la actividad de los linfocitos T infiltrantes de tumor (TIL). En otra realización, el sujeto ha aumentado la expresión o actividad de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ). En aún otra realización, el sujeto ha disminuido la actividad o expresión de PD-L1.

#### Usos terapéuticos

- 45 El bloqueo de PD-L1 mediante anticuerpos puede potenciar la respuesta inmunitaria a células cancerosas en el paciente. PD-L1 normalmente no se expresa en células humanas normales, pero es abundante en una variedad de cánceres humanos (Dong *et al.* (2002) *Nat Med* 8: 787-9). La interacción entre PD-1 y PD-L1 produce una disminución de linfocitos infiltrantes de tumor, una disminución en la proliferación mediada por receptores de células T y la evasión inmunitaria de células cancerosas (Dong *et al.* (2003) *J Mol Med* 81: 281-7; Blank *et al.* (2005) *Cancer Immunol Immunother.* 54: 307-14); Konishi *et al.* (2004) *Clin. Cancer Res.* 10: 5094-100). La inmunosupresión puede ser revertida mediante la inhibición de la interacción local de PD-L1 a PD-1 y el efecto es aditivo cuando también se bloquea la interacción de PD-L2 a PD-1 (Iwai *et al.* (2002) *PNAS* 99: 12293-7; Brown *et al.* (2003) *J. Immunol.* 170: 1257-66). Un anticuerpo anti-PD-L1 se puede usar solo para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. Alternativamente, un anticuerpo anti-PD-L1 se puede usar en conjunción con otros agentes inmunogénicos, tratamientos estándar contra el cáncer u otros anticuerpos, tal como se describe en el presente documento. Por lo tanto, la inhibición de PD-L1 puede aumentar una respuesta inmunitaria.

La divulgación se refiere al tratamiento de un sujeto *in vivo* usando una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 de tal manera que se inhibe o se reduce el crecimiento de tumores cancerosos. Un anticuerpo anti-PD-L1 se puede usar

solo para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. Alternativamente, un anticuerpo anti-PD-L1 se puede usar en combinación con uno o más de: un tratamiento estándar (por ejemplo, contra cánceres o trastornos infecciosos), otro anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, un inmunomodulador (por ejemplo, un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula inhibidora); una vacuna, por ejemplo, una vacuna terapéutica contra el cáncer; u otras formas de inmunoterapia celular, como se describe a continuación.

Así, en una realización, la divulgación proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en el presente documento.

En una realización, los métodos son adecuados para tratar un cáncer *in vivo*. Para lograr la potenciación de inmunidad específica de antígeno, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se puede administrar junto con un antígeno de interés. Cuando se administran anticuerpos para PD-L1 en combinación con uno o más agentes, la combinación se puede administrar en cualquier orden o simultáneamente.

Tipos de cáncer; métodos de diagnóstico y terapéuticos

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar un sujeto, por ejemplo, al reducir o mejorar, una condición o trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, un cáncer), por ejemplo, un tumor sólido, un tumor de tejido blando o una lesión metastásica en un sujeto. El método incluye administrar al sujeto una o más moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 descritas en el presente documento, solas o en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas.

Tal como se usa en el presente documento, se entiende que el término "cáncer" incluye todos los tipos de crecimientos cancerosos o procesos oncogénicos, tejidos metastásicos o células, tejidos u órganos, transformados malignamente, independientemente del tipo histopatológico o la etapa de invasividad. Ejemplos de trastornos cancerosos incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos, cánceres hematológicos, tumores de tejidos blandos y lesiones metastásicas.

Ejemplos de tumores sólidos incluyen tumores malignos, por ejemplo, sarcomas y carcinomas (incluyendo adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas), de los diversos sistemas de órganos, tales como los que afectan el hígado, pulmón, mama, linfoide, gastrointestinal (por ejemplo, colon), tracto genitourinario (por ejemplo, células renales, uroteliales), próstata y faringe. Los adenocarcinomas incluyen tumores malignos tales como la mayoría de los cánceres de colon, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer del intestino delgado y cáncer del esófago. Los carcinomas de células escamosas incluyen tumores malignos, por ejemplo, en el pulmón, el esófago, la piel, la región de la cabeza y el cuello, la cavidad oral, el ano y el cuello uterino. En una realización, el cáncer es un melanoma, por ejemplo, un melanoma en etapa avanzada. Las lesiones metastásicas de los cánceres anteriormente mencionados también se pueden tratar o prevenir usando los métodos y composiciones de la divulgación.

Cáncers de ejemplo cuyo crecimiento se puede inhibir usando las moléculas de anticuerpos descritas en el presente documento incluyen cánceres que típicamente responden a la inmunoterapia. Ejemplos no limitantes de cánceres preferidos para el tratamiento incluyen linfoma (por ejemplo, linfoma difuso de células B, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama metastásico), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico en etapa IV o recurrente, adenocarcinoma NSCLC o carcinoma de células escamosas NSCLC), mieloma (por ejemplo, mieloma múltiple), leucemia (por ejemplo, leucemia mielógena crónica), cáncer de piel (por ejemplo, melanoma (por ejemplo, melanoma en etapa III o IV) o carcinoma de células de Merkel), cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC)), síndrome mielodisplásico, cáncer de vejiga (por ejemplo, carcinoma de células de transición), cáncer de riñón (por ejemplo, cáncer de células renales, por ejemplo, carcinoma de células renales de colon. Adicionalmente, los tumores malignos refractarios o recidivantes se pueden tratar con las moléculas de anticuerpos descritas en el presente documento.

Ejemplos de otros tipos de cáncer que se pueden tratar incluyen cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o tumor maligno intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer anal, cáncer gastro-esofágico, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de células de Merkel, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de la vejiga, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, angiogénesis de tumor, tumor de espina dorsal, glioma del tronco encefálico, adenoma de la pituitaria, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos ambientalmente, incluyendo aquellos inducidos por asbesto (por ejemplo, mesotelioma) y combinaciones de dichos cánceres.

El tratamiento de cánceres metastásicos, por ejemplo, cánceres metastásicos que expresan PD-L1 (Iwai *et al.* (2005) *Int. Immunol.* 17: 133-144) se puede realizar usando las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento. En una realización, el cáncer expresa un nivel elevado de PD-L1, IFN $\gamma$  y/o CD8.

5 La señalización de PD-L1 puede contribuir a la expresión de Bim elevada en células T CD8+. El tratamiento de los cánceres, por ejemplo, melanomas avanzados, en pacientes que expresan un nivel alto de Bim (por ejemplo, niveles elevados de Bim en células T en PD-1+CD8+ en comparación con células T PD-1-CD8+) se puede realizar usando las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento.

10 Los modelos animales que se pueden usar para probar la eficacia de un anticuerpo anti-PD-L1 en una monoterapia o terapia combinada para el cáncer incluyen, por ejemplo, modelo de carcinoma de colon CT26 (Sakuishi *et al.* (2010) *J Exp Med.* 207(10): 2187-2194) y el modelo de mieloma 5T33 (Manning *et al.* (1992) *Br J Cancer.* 66(6): 1088–1093).

En una realización, el cáncer expresa un nivel elevado de PD-L1, IFN  $\gamma$ /o CD8.

15 Al margen de las limitaciones que impone la teoría, en algunas realizaciones, es más probable que un paciente responda a tratamiento con un inmunomodulador (opcionalmente en combinación con uno o más agentes tal como se describen en el presente documento) si el paciente tiene un cáncer que expresa PD-L1 en alta cantidad y/o si el cáncer está infiltrado por células inmunes anti-tumorales, por ejemplo, TIL. Las células inmunes anti-tumorales pueden ser positivas para CD8, PD-L1 e/o IFN- $\gamma$ ; por lo tanto, los niveles de CD8, PD-L1 e/o IFN- $\gamma$  pueden servir como una lectura para los niveles de TIL en el microambiente. En ciertas realizaciones, el microambiente del cáncer se conoce como triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ .

20 Por consiguiente, en ciertos aspectos, esta solicitud proporciona métodos para determinar si una muestra de tumor es positiva para uno o más de PD-L1, CD8 e IFN- $\gamma$ , y si la muestra de tumor es positiva para uno o más, por ejemplo, dos, o los tres, marcadores, y luego administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula de anticuerpo anti-PD-L1, opcionalmente en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores o agentes anticancerosos.

25 En las siguientes indicaciones, una gran fracción de los pacientes son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ : Cáncer de pulmón (de células escamosas); cáncer de pulmón (adenocarcinoma); cáncer de cabeza y cuello; cáncer de estómago; NSCLC; CECC; cánceres gástricos (por ejemplo, MSIhi y/o EBV+); CRC (por ejemplo, MSIhi); cáncer nasofaríngeo (NPC); cáncer de cuello uterino (por ejemplo, de células escamosas); por ejemplo, cáncer de tiroides, papilar de tiroides; melanoma; cáncer de mama TN; y DLBCL (linfoma difuso de células B grandes). Generalmente en el cáncer de mama, así como generalmente en el cáncer de colon, una fracción moderada de los pacientes son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ . En las siguientes indicaciones, una pequeña fracción de los pacientes son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ : cáncer de páncreas y cáncer de mama ER+. Estos resultados se discuten más detalladamente en el Ejemplo 4. Independientemente de si una fracción grande o pequeña de pacientes son triple positivos para estos marcadores, el análisis de los pacientes para detectar estos marcadores permite identificar una fracción de pacientes que tiene alta probabilidad de responder favorablemente a la terapia con un anticuerpo PD-L1 (por ejemplo, un bloqueo del anticuerpo PD-L1), opcionalmente en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 o una molécula de anticuerpo anti-PD-L1) y/o agentes anticancerosos, por ejemplo, los que se enumeran en la Tabla 6 y se divulgan en las publicaciones enumeradas en la Tabla 6.

40 En algunas realizaciones, la muestra de cáncer se clasifica como triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ . Esta medición se puede dividir más o menos en dos umbrales: si una célula individual se clasifica o no como positiva, y si la muestra en su conjunto se clasifica o no como positiva. En primer lugar, se puede medir, dentro de una célula individual, el nivel de PD-L1, CD8 e/o IFN- $\gamma$ . En algunas realizaciones, una célula que es positiva para uno o más de estos marcadores es una célula que tiene un nivel superior del marcador en comparación con una célula de control o un valor de referencia. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un nivel alto de PD-L1 en una célula dada es un nivel más alto que el nivel de PD-L1 en un tejido no canceroso correspondiente del paciente. Como otro ejemplo, en algunas realizaciones, un alto nivel de CD8 o IFN- $\gamma$  en una célula dada es un nivel de esa proteína típicamente observado en un TIL. En segundo lugar, también se puede medir el porcentaje de células en la muestra que son positivas para PD-L1, CD8 e/o IFN- $\gamma$ . (No es necesario que una sola célula exprese los tres marcadores). En algunas realizaciones, una muestra triple positiva es una muestra que tiene un alto porcentaje de células, por ejemplo, mayor que un valor de referencia o superior a una muestra de control, que son positivas para estos marcadores.

50 En otras realizaciones, es posible medir los niveles de PD-L1, CD8 e/o IFN- $\gamma$  en general en la muestra. En este caso, un alto nivel de CD8 o IFN- $\gamma$  en la muestra puede ser el nivel de esa proteína observado típicamente en un tumor infiltrado con TIL. De manera similar, un alto nivel de PD-L1 puede ser el nivel de esa proteína típicamente observado en una muestra de tumor, por ejemplo, un microambiente tumoral.

55 La identificación de subgrupos de pacientes que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ , como se muestra en el Ejemplo 4 del presente documento, revela ciertas sub-poblaciones de pacientes que son propensos a responder de manera especialmente positiva a la terapia con anticuerpos PD-L1. Por ejemplo, pacientes con cáncer de mama IM-TN (inmunomoduladores, triple negativos) son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ . El cáncer de mama IM-TN se

describe en, por ejemplo., *Brian D. Lehmann et al.*, "Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies", *J Clin Invest.* Jul 1, 2011; 121(7): 2750–2767. Los cánceres de mama triple negativos son aquellos que no expresan receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR) y Her2/neu. Estos cánceres son difíciles de tratar debido a que por lo general no responden a los agentes que se dirigen a ER, PR y HER2/neu. Los cánceres de mama triple negativos pueden subdividirse en diferentes clases, una de las cuales es inmunomoduladora. Tal como se describe en *Lehmann et al.*, el cáncer de mama IM-TN se enriquece para los factores implicados en los procesos de células inmunes, por ejemplo, una o más de señalizaciones celulares inmunitarias (por ejemplo, vía de TH1/TH2, vía de células NK, vía de señalización de receptores de células B, vía DC y señalización de receptores de células T), señalización de citoquinas (por ejemplo, vía de citoquinas, vía de IL-12 y vía de IL-7), procesamiento y presentación de antígenos, señalización a través de vías de transducción de señales principales del sistema inmunitario (por ejemplo, señalización de NFκB, TNF y JAK/STAT), genes implicados en la función de las células T, transcripción inmunitaria, respuesta de interferón (IFN) y procesamiento de antígenos. De esta manera, en algunas realizaciones, el cáncer tratado es un cáncer que es, o se determina que es, positivo para uno o más marcadores de cáncer de mama IM-TN, por ejemplo, un factor que promueve una o una o más de señalizaciones celulares inmunitarias (por ejemplo, vía de TH1/TH2, vía de células NK, vía de señalización de receptores de células B, vía DC y señalización de receptores de células T), señalización de citoquinas (por ejemplo, vía de citoquinas, vía de IL-12 y vía de IL-7), procesamiento y presentación de antígenos, señalización a través de vías de transducción de señales principales del sistema inmunitario (por ejemplo, señalización de NFκB, TNF y JAK/STAT), genes implicados en la función de las células T, transcripción inmunitaria, respuesta de interferón (IFN) y procesamiento de antígenos.

Como otro ejemplo, se muestra en el presente documento que un subconjunto de pacientes con cáncer de colon que tienen MSI (inestabilidad de microsatélites) alta también son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN-γ. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un anticuerpo PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo PD-L1 tal como se describe en el presente documento, (opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores tales como un anticuerpo LAG-3, un anticuerpo TIM-3 o un anticuerpo PD-1, y uno o más agentes anticancerosos, por ejemplo, un agente anti-canceroso descrito en la Tabla 6 o en una publicación enumerada en la Tabla 6) se administra a un paciente que tiene, o que se identifica por tener, cáncer de colon con MSI alta, para así tratar el cáncer. En algunas realizaciones, una célula con MSI alta es una célula que tiene MSI a un nivel más alto que un valor de referencia o a una célula de control, por ejemplo, una célula no cancerosa del mismo tipo de tejido que el cáncer.

Como otro ejemplo, se muestra en el presente documento que un subconjunto de pacientes con cáncer gástrico que tienen MSI alta, y/o que son EBV+, también son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN-γ. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un anticuerpo PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo PD-L1 tal como se describe en el presente documento, (opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores tales como un anticuerpo LAG-3, un anticuerpo TIM-3 o un anticuerpo PD-1, y uno o más agentes anticancerosos, por ejemplo, un agente anti-canceroso descrito en la Tabla 6 o en una publicación enumerada en la Tabla 6) se administra a un paciente que tiene, o que se identifica por tener, cáncer gástrico con MSI alta y/o EBV +, para así tratar el cáncer. En algunas realizaciones, una célula con MSI alta es una célula que tiene MSI a un nivel más alto que un valor de referencia o una célula de control, por ejemplo, una célula no cancerosa del mismo tipo de tejido que el cáncer.

El presente documento también divulga métodos para someter a ensayo un cáncer y detectar PD-L1, y luego tratar el cáncer con un anticuerpo PD-L1. Como se describe en el Ejemplo 5 del presente documento, una muestra de cáncer se puede someter a ensayo para detectar los niveles de proteína PD-L1 o los niveles de ARNm. Una muestra que tiene niveles de PD-L1 (proteína o ARNm) mayor que un valor de referencia o una célula de control (por ejemplo, una célula no cancerosa) se puede clasificar como positiva para PD-L1. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un anticuerpo PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo PD-L1 tal como se describe en el presente documento, (opcionalmente en combinación con uno o más agentes anticancerosos) se administra a un paciente que tiene, o que se identifica por tener, un cáncer que es positivo para PD-L1. El cáncer puede ser, por ejemplo, un adenocarcinoma (ACA) de pulmón no microcítico (NSCLC), un carcinoma de células escamosas (SCC) NSCLC o un carcinoma hepatocelular (HCC).

En algunas realizaciones, los métodos en el presente documento implican el uso de un anticuerpo PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo PD-L1 tal como se describe en el presente documento, por ejemplo, como una monoterapia, para el tratamiento de un cáncer que es (o se identifica por ser) positivo para PD-L1. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal (por ejemplo, con MSI alta), cáncer gástrico (por ejemplo, con MSI alta y/o EBV+), NPC, cáncer cervical, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama TN) y cáncer de ovario. En algunas realizaciones, el cáncer es NSCLC, melanoma o HNSCC. En algunas realizaciones, el anticuerpo PD-L1 se administra a una dosis de, por ejemplo, 1, 3, 10, o 20 mg/kg.

Con base en, por ejemplo, el Ejemplo 4 del presente documento se encontró que ciertos cánceres gástricos que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN-γ también son positivos para PIK3CA. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un cáncer puede ser tratado con una molécula de anticuerpo anti-PD1 (opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG3, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3 o una molécula de anticuerpo anti-PD-L1) y un agente que inhibe PIK3CA. Agentes de ejemplo de esta categoría se describen en Stein RC (septiembre, 2001). "Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment". *Endocrine-related Cancer* 8 (3): 237–48 Y Marone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP (Enero 2008). "Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy". *Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (1): 159–85.



Con base en, por ejemplo, el Ejemplo 4 en el presente documento, CRC, por ejemplo, un paciente que tiene (o se identifica por tener) un CRC con MSI alta puede ser tratado con un anticuerpo PD-L1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico que se dirige a uno o más de LAG-3, RNF43 y BRAF. Por ejemplo, estos tipos de cáncer se pueden tratar con un anticuerpo PD-L1, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos que se dirigen a uno o más de LAG-3, PD-1, RNF43 y BRAF. En algunas realizaciones, el agente o los agentes terapéuticos incluyen un inmunomodulador tal como una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 o un agente anticanceroso descrito en la Tabla 6 o en una publicación enumerada en la Tabla 6. Inhibidores de LAG-3, por ejemplo, anticuerpos, se describen en el presente documento. RNF43 puede ser inhibida, por ejemplo, con un anticuerpo, molécula pequeña (por ejemplo, 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28)), RNAsi, o un ligando RSPO o derivado del mismo. Inhibidores de BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib) se describen en el presente documento.

Con base en, por ejemplo, el Ejemplo 4 del presente documento, un paciente que tiene (o se identifica por tener) un cáncer de pulmón de células escamosas puede ser tratado con una molécula de anticuerpo PD-L1 en combinación con un agente terapéutico que se dirige a LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo LAG-3, y opcionalmente con uno o más agentes anticancerosos, por ejemplo, un agente anticanceroso descrito en la Tabla 6 o en una de las publicaciones enumeradas en la Tabla 6.

En algunas realizaciones, un sujeto que tiene (o se identifica por tener) un cáncer de pulmón de células escamosas se puede tratar con un anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico que se dirige a TIM-3, por ejemplo, un anticuerpo TIM-3. Inhibidores de TIM-3, por ejemplo, anticuerpos, se describen en el presente documento.

Con base en, por ejemplo, el Ejemplo 4 del presente documento, un paciente que tiene (o se identifica por tener) un cáncer tiroideo puede ser tratado con una molécula de anticuerpo PD-L1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico que se dirige a BRAF, y opcionalmente con uno o más inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3 y una molécula de anticuerpo anti-PD-L1. Inhibidores de BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib) se describen en el presente documento, por ejemplo, en la Tabla 6 y en las publicaciones enumeradas en la Tabla 6.

En algunas realizaciones, las terapias descritas en el presente documento se pueden usar para tratar a un paciente que tiene (o se identifica por tener) un cáncer asociado con una infección, por ejemplo, una infección viral o bacteriana. Ejemplos de cánceres incluyen cáncer cervical, cáncer anal, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello asociado a VPH, papilomas esofágicos asociados a VPH, linfomas asociados a HHV6, linfomas asociados a EBV (incluyendo linfoma de Burkitt), linfoma gástrico tipo MALT, otros linfomas de tipo MALT asociados a infecciones, HCC y sarcoma de Kaposi.

En otras realizaciones, el cáncer es un cáncer o tumor maligno hematológico incluyendo, pero no limitado a, una leucemia o un linfoma. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se puede usar para tratar cánceres y tumores malignos tales como, pero no limitado a, por ejemplo, leucemias agudas incluyendo, pero no limitado a, por ejemplo, leucemia linfóide aguda de células B ("LLA B"), leucemia linfóide aguda de células T ("LLA T"), leucemia linfóide aguda (LLA); una o más leucemias crónicas incluyendo, de manera enunciativa mas no limitativa, por ejemplo, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (CLL); otros cánceres hematológicos o condiciones hematológicas incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, leucemia prolinfocítica de células B, neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, linfoma folicular de células pequeñas y grandes, afecciones linfoproliferativas malignas, linfomas tipo MALT, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, mieloma múltiple, mielodisplasia y síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin, linfoma plasmablastico, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides, macroglobulinemia de Waldenstrom y "pre-leucemia", las cuales son una colección diversa de condiciones hematológicas que tienen en común la producción ineficaz (o displasia) de células sanguíneas mieloides, y similares.

En una realización, el cáncer es un cáncer de mama, por ejemplo, un cáncer de mama metastásico, por ejemplo, un cáncer de mama que no expresa uno, dos o todos los receptores de estrógeno, receptor de progesterona, o Her2/neu, por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo.

En otra realización, el cáncer es un cáncer de pulmón, por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas), por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico en etapa IV o recurrente.

En aún otra realización, el cáncer es un cáncer de piel, por ejemplo, carcinoma de células de Merkel (CCM), por ejemplo, metástasis de carcinoma de células de Merkel.

En una realización, el cáncer se elige entre un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) (por ejemplo, un NSCLC con histología escamosa o no escamosa, o un adenocarcinoma NSCLC, o un carcinoma NSCLC de células escamosas)), un melanoma (por ejemplo, un melanoma avanzado), un cáncer renal (por ejemplo, un carcinoma de células renales, por ejemplo, *un carcinoma de células renales de células claras*), *un cáncer de hígado*, *un mieloma* (por ejemplo, un mieloma múltiple), un cáncer de próstata, un cáncer de mama (por ejemplo,

un cáncer de mama que no expresa uno, dos o todos de receptor de estrógeno, receptor de progesterona o Her2/neu, por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo), un cáncer colorrectal, un cáncer pancreático, un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CECC), cáncer anal, cáncer gastroesofágico, cáncer de tiroides, cáncer cervical, una enfermedad linfoproliferativa (por ejemplo, una enfermedad linfoproliferativa post-trasplante) o un cáncer hematológico, linfoma de células T, un linfoma no Hodgkin, o una leucemia (por ejemplo, una leucemia mieloide).

En otra realización, el cáncer se elige entre un carcinoma (por ejemplo, carcinoma avanzado o metastásico), un melanoma o carcinoma de pulmón, por ejemplo, un carcinoma de pulmón no microcítico.

En una realización, el cáncer es un cáncer de pulmón, por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico.

En otra realización, el cáncer es un hepatocarcinoma, por ejemplo, un hepatocarcinoma avanzado, con o sin una infección viral, por ejemplo, una hepatitis viral crónica.

En otra realización, el cáncer es un cáncer de próstata, por ejemplo, un cáncer de próstata avanzado.

En aún otra realización, el cáncer es un mieloma, por ejemplo, un mieloma múltiple.

En aún otra realización, el cáncer es un cáncer renal, por ejemplo, un carcinoma de células renales (CCR) (por ejemplo, un CCR o un carcinoma de células renales de células claras metastásico).

En una realización, el cáncer es un melanoma, por ejemplo, un melanoma avanzado. En una realización, el cáncer es un melanoma avanzado no extirpable o que no responde a otras terapias. En otras realizaciones, el cáncer es un melanoma con una mutación BRAF (por ejemplo, una mutación BRAF V600). En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra después del tratamiento con un anticuerpo anti-CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab) con o sin un inhibidor de BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib).

Los métodos y las composiciones descritos en el presente documento se pueden usar para tratar lesiones metastásicas asociadas a los cánceres anteriormente mencionados.

Combinación de anticuerpos anti-PD-L1 con vacunas contra el cáncer

Las moléculas anticuerpo que se unen a PD-L1 se pueden combinar con un agente inmunogénico, tal como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (incluyendo péptidos, moléculas de hidratos de carbono y proteínas recombinantes), células y células transfectadas con genes que codifican citoquinas estimulantes inmunes (He *et al.* (2004) *J. Immunol.* 173: 4919-28). Ejemplos no limitantes de vacunas tumorales que se pueden usar incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citoquina GM-CSF. Vacunas a base de ADN, vacunas a base de ARN y vacunas a base de transducción viral. La vacuna contra el cáncer puede ser profiláctica o terapéutica.

El bloqueo PD-L1 se puede combinar con un protocolo de vacunación. Se han diseñado muchas estrategias experimentales para la vacunación contra tumores (véase Rosenberg, S., 2000, *Development of Cancer Vaccines*, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, *ASCO Educational Book Spring*: 300-302; Khayat, D. 2000, *ASCO Educational Book Spring*: 414-428; Foon, K. 2000, *ASCO Educational Book Spring*: 730-738; véase también Restifo, N. y Sznol, M., *Cancer Vaccines*, Ch. 61, Pág. 3023-3043 en DeVita, V. *et al.* (eds.), 1997, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Quinta edición). En una de estas estrategias, se prepara una vacuna usando células tumorales autólogas o alogénicas. Estas vacunas celulares han demostrado ser más eficaces cuando las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. GM-CSF ha demostrado ser una potente activadora de la presentación de antígenos para la vacunación tumoral (Dranoff *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90: 3539-43).

El bloqueo PD-L1 se puede usar en conjunción con una serie de proteínas y/o péptidos expresados en un tumor recombinantes con el fin de generar una respuesta inmunitaria a estas proteínas. Estas proteínas normalmente son vistas por el sistema inmunitario como antígenos propios y por lo tanto es tolerantes a ellas. El antígeno tumoral también puede incluir la proteína telomerasa, la cual se requiere para la síntesis de los telómeros de cromosomas y se expresa en más del 85% de los cánceres humanos y solo en un número limitado de tejidos somáticos (Kim, N *et al.* (1994) *Science* 266: 2011-2013). (Estos tejidos somáticos se pueden proteger del ataque inmunitario a través de diversos medios). El antígeno tumoral también puede ser "neo-antígenos" que se expresan en células cancerosas debido a mutaciones somáticas que alteran la secuencia de proteínas o crean proteínas de fusión entre dos secuencias no relacionadas (es decir, BCR-ABL en el cromosoma Philadelphia), o el idioma de tumores de células B.

Otras vacunas tumorales pueden incluir las proteínas de virus relacionados con cánceres humanos tales como el virus del papiloma humano (VPH), virus de hepatitis (VHB y VHC), herpesvirus del sarcoma de Kaposi (KHSV) y virus de Epstein-Barr (EBV). Otra forma de antígeno específico de tumor que se puede usar en conjunción con el bloqueo de PD-1 son las proteínas de choque térmico (HSP) purificadas, aisladas del tejido tumoral mismo. Estas proteínas de choque térmico contienen fragmentos de proteínas de las células tumorales y estas HSP son altamente eficientes en

el suministro a células presentadoras de antígenos para producir inmunidad tumoral (Suot, R & Srivastava, (Suot, R & Srivastava, P (1995) *Science* 269: 1585-1588; Tamura, Y. *et al.* (1997) *Science* 278:117-120).

Las células dendríticas (DC) son potentes células presentadoras de antígenos que se pueden usar para preparar respuestas específicas de antígeno. Las DC se pueden producir *ex vivo* y ser cargadas con diversos antígenos de proteínas y péptidos, así como extractos de células tumorales (Nestle, F. *et al.* (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). Además, las DC se pueden transducir a través de medios genéticos para expresar también estos antígenos tumorales. Las DC también han sido fusionadas directamente a células tumorales para fines de inmunización (Kugler, A. *et al.* (2000) *Nature Medicine* 6: 332-336). Como método de vacunación, la inmunización con DC se puede combinar eficazmente con bloqueo de PD-1 para activar respuestas antitumorales más potentes.

En otra realización, la combinación incluye además un inhibidor o activador de un modulador de punto de control inmunitario (por ejemplo, un inhibidor de LAG-3 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3), un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1), un modulador de TIM-3 (por ejemplo, un activador o inhibidor de TIM-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3) o un inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4), o una combinación de las mismas.

El bloqueo PD-L1 también se puede combinar con un tratamiento contra el cáncer estándar. El bloqueo de PD-L1 se puede combinar eficazmente con regímenes quimioterapéuticos. En estos casos, es posible reducir la dosis de reactivo quimioterapéutico administrado (Mokyr, M. *et al.* (1998) *Cancer Research* 58: 5301-5304). En ciertas realizaciones, los métodos y las composiciones descritos en el presente documento se administran en combinación con una o más de otras moléculas de anticuerpos, quimioterapia, otra terapia contra el cáncer (por ejemplo, terapias oncoselectivas o medicamentos oncolíticos), agentes citotóxicos, terapias inmunitarias (por ejemplo, citoquinas), procedimientos quirúrgicos y/o radiación. Agentes de ejemplo citotóxicos que se pueden administrar en combinación incluyen agentes antimicrotúbulos, inhibidores de la topoisomerasa, antimetabolitos, inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides de la vinca, agentes intercalantes, agentes capaces de interferir con una ruta de transducción de señales, agentes que promueven la apoptosis, inhibidores de las proteosomas y radiación (por ejemplo, irradiación de cuerpo localizada o total).

Alternativamente, o en combinación con las combinaciones anteriormente mencionadas, los métodos y las composiciones descritos en el presente documento se pueden administrar en combinación con uno o más de: un inmunomodulador (por ejemplo, un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula inhibidora); una vacuna, por ejemplo, una vacuna terapéutica contra el cáncer; u otras formas de inmunoterapia celular.

Ejemplos no limitativos de combinaciones y usos de las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 incluyen los siguientes.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un modulador de una molécula coestimuladora o una molécula inhibidora, por ejemplo, un receptor o ligando coinhibidor.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un modulador por ejemplo, un agonista de una molécula coestimuladora. En una realización, el agonista de la molécula coestimuladora se selecciona entre un agonista (por ejemplo, un anticuerpo agonista o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o una fusión soluble) de ligando OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o CD83.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa en combinación con una molécula coestimuladora, por ejemplo, un agonista asociado con una señal positiva que incluye un dominio coestimulador de CD28, CD27, ICOS y GITR.

Ejemplos de agonistas de GITR incluyen, por ejemplo, proteínas de fusión GITR y anticuerpos anti-GITR (por ejemplo, anticuerpos anti-GITR bivalentes), tales como una proteína de fusión GITR descrita en la Patente de Estados Unidos No.: 6,111,090, Patente Europea No.: 090505B1, Patente de Estados Unidos No.: 8,586,023, Publicación PCT No.: WO 2010/003118 y 2011/090754, o un anticuerpo anti-GITR descrito, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos No.: 7,025,962, Patente Europea No.: 1947183B1, Patente de Estados Unidos No.: 7,812,135, Patente de Estados Unidos No.: 8,388,967, Patente de Estados Unidos No.: 8,591,886, Patente Europea No.: EP 1866339, Publicación PCT No.: WO 2011/028683, Publicación PCT No.: WO 2013/039954, Publicación PCT No.: WO2005/007190, Publicación PCT No.: WO 2007/133822, Publicación PCT No.: WO2005/055808, Publicación PCT No.: WO 99/40196, Publicación PCT No.: WO 2001/03720, Publicación PCT No.: WO99/20758, Publicación PCT No.: WO2006/083289, Publicación PCT No.: WO 2005/115451, Patente de Estados Unidos No.: 7,618,632, Publicación PCT No.: WO 2011/051726.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un inhibidor de una molécula inhibidora de una molécula de punto de control inmunitario. Un experto en la técnica entenderá que el término "puntos de control inmunitario" significa un grupo de moléculas en la superficie celular de las células T CD4 y CD8. Estas moléculas pueden servir eficazmente como "frenos" para modular negativamente o inhibir una respuesta inmunitaria anti-tumoral. Las moléculas de punto de control inmunitario incluyen, pero no se limitan a, muerte programada 1 (PD-1), antígeno de linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40 y LAG-3, las cuales inhiben directamente las células inmunes. Los agentes inmunoterapéuticos que pueden actuar como

inhibidores de puntos de control inmunitario útiles en los métodos de la presente divulgación, incluyen, de manera pero no se limitan a, inhibidores de PD-1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5) y/o TGF $\beta$ . La inhibición de una molécula inhibidora se puede realizar mediante inhibición a nivel del ADN, ARN o proteína. En algunas realizaciones, un ácido nucleico inhibitorio (por ejemplo, un ARNds, ARNsi o ARNsh), se puede usar para inhibir la expresión de una molécula inhibidora. En otras realizaciones, el inhibidor de una señal inhibitoria es un polipéptido, por ejemplo, un ligando soluble, o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a la molécula inhibidora.

En una realización, el inhibidor es un ligando soluble (por ejemplo, un CTLA-4-Ig), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a PD-1, PD-L2 o CTLA-4. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se puede administrar en combinación con un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab, por ejemplo, para tratar un cáncer (por ejemplo, un cáncer elegido entre: un melanoma, por ejemplo, un melanoma metastásico; un cáncer de pulmón, por ejemplo, un carcinoma de pulmón no microcítico; o un cáncer de próstata) Ejemplos de anticuerpos anti-CTLA-4 incluyen tremelimumab (anticuerpo monoclonal IgG2 comercializado por Pfizer, anteriormente conocido como ticilimumab, CP-675206); e ipilimumab (anticuerpo CTLA-4, también conocido como MDX-010, CAS No. 477202-00-9). En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra después del tratamiento, por ejemplo, después del tratamiento de un melanoma, con un anticuerpo anti-CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab) con o sin un inhibidor de BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib). Ejemplos de dosis que se pueden usar incluyen una dosis de molécula de anticuerpo anti-PD-L1 de aproximadamente entre 1 y 10 mg/kg, por ejemplo, 3 mg/kg, y una dosis de un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab, de aproximadamente 3 mg/kg.

Las moléculas inhibidoras inmunes, por ejemplo, PD-L1 y LAG-3, pueden regular, por ejemplo, regular sinérgicamente, la función de las células T para promover el escape inmunitario tumoral. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-TIM-3 (o fragmentos de unión a antígeno de los mismos). En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-TIM-3, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos. La combinación de anticuerpos citados en el presente documento se puede administrar por separado, por ejemplo, como anticuerpos por separado, o enlazados por ejemplo, como una molécula de anticuerpo biespecífica o triespecífica.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo (por ejemplo, anticuerpo monoespecífico, biespecífico o triespecífico) para TIM-3, LAG-3 y/o PD-1 usada en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento incluye una secuencia de aminoácidos, o está codificada por una secuencia de nucleótidos tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, según se divulga en la sección "Inhibidores de moléculas de punto de control inmunitario", la cual comienza en la página 248 más adelante en el presente documento incluyendo todas las publicaciones mencionadas en ella).

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, inhibidor de CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-1. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM-5, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-5. En una realización, se administra un anticuerpo biespecífico que incluye una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-TIM-3 o anti-LAG-3, o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En ciertas realizaciones, la combinación de anticuerpos citados en el presente documento se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, un tumor sólido). La eficacia de las combinaciones anteriormente mencionadas se puede probar en modelos animales conocidos en la técnica.

En una realización, el inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5) es una molécula de anticuerpo anti-CEACAM. Al margen de las limitaciones que impone la teoría, CEACAM-1 ha sido descrito como un ligando y un par de TIM-3 (véase, por ejemplo, WO 2014/022332). El efecto *in vivo* sinérgico de la combinación de anticuerpos anti-TIM-3 y anti-CEACAM-1 se ha detectado en modelos de cáncer de xenoinjerto (véase por ejemplo, WO 2014/022332). Se cree que los tumores usan CEACAM-1 o CEACAM-5 para inhibir el sistema inmunitario, tal como se describe en, por ejemplo, Markel *et al. J Immunol.* 2002 Mar. 15; 168(6): 2803-10; Markel *et al. J Immunol.* 2006 Nov. 1; 177(9): 6062-71; Markel *et al. Immunology.* 2009 Feb.; 126(2): 186-200; Markel *et al. Cancer Immunol Immunother.* 2010 Feb.; 59(2): 215-30; Ortenberg *et al. Mol Cancer Ther.* 2012 Jun.; 11(6): 1300-10; Stern *et al. J Immunol.* 2005 Jun. 1; 174(11): 6692-701; Zheng *et al. PLoS One.* 2010 Sep. 2; 5(9). pii: e12529. Por lo tanto, los inhibidores de CEACAM se pueden usar con los otros inmunomoduladores descritos en el presente documento (por ejemplo, inhibidores anti-PD-1 o anti-TIM-3) para potenciar una respuesta inmunitaria contra un cáncer, por ejemplo, melanoma, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), vejiga, colon u ovario, u otros cánceres como se describe aquí. En una realización, el inhibidor de CEACAM es un anticuerpo anti-CEACAM-1 tal como se describe en WO 2010/125571, WO 2013/82366 y WO 2014/022332, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal 34B1, 26H7 y 5F4 o una forma recombinante del mismo, tal como se describe en, por ejemplo, US 2004/0047858, US 7,132,255 y WO 99/52552. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-CEACAM es una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-1 y/o anti-CEACAM-5 tal como se describe en, por ejemplo, WO 2010/125571, WO 2013/054331 y US 2014/0271618.

En algunas realizaciones, las moléculas inhibidoras inmunes de PD-L1 y LAG-3 (por ejemplo, moléculas de anticuerpo) se administran en combinación con otras, por ejemplo, para tratar un cáncer. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente cuya condición progresó (por ejemplo, experimentó crecimiento de tumor) durante la terapia con un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo como se describe en el presente documento) y/o un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, molécula de anticuerpo). En algunas realizaciones, la terapia con la molécula de anticuerpo PD-L1 y/o molécula de anticuerpo PDL1 es continua, y se agrega a la terapia una molécula inhibidora inmunitaria de LAG-3 (por ejemplo, anticuerpo).

En algunas realizaciones, las moléculas inhibidoras inmunes de PD-L1 y TIM-3 (por ejemplo, moléculas de anticuerpo) se administran en combinación con otras, por ejemplo, para tratar un cáncer. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente cuya condición progresó (por ejemplo, experimentó crecimiento de tumor) durante la terapia con un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo como se describe en el presente documento) y/o un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, molécula de anticuerpo). En algunas realizaciones, la terapia con la molécula de anticuerpo PD-1 y/o molécula de anticuerpo PD-L1 es continua, y se agrega a la terapia una molécula inhibidora inmunitaria de LAG-3 (por ejemplo, anticuerpo).

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con una citoquina, por ejemplo, interleuquina-2, -15, -12 o -21. En ciertas realizaciones, la combinación de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 y la citoquina descrita en el presente documento se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento (por ejemplo, un tumor sólido o melanoma).

Inmunomoduladores de ejemplo que se pueden usar en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, afutuzumab (comercializado por Roche®); pegfilgrastim (Neulasta®); lenalidomida (CC-5013, Revlimid®); talidomida (Thalomid®), ACTIMID (CC4047); y citoquinas, por ejemplo, IL-21 o IRX-2 (mezcla de citoquinas humanas incluyendo interleuquina 1, interleuquina 2 e interferón  $\gamma$ , CAS 951209-71-5, comercializado por IRX Therapeutics).

En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa en combinación con un inhibidor de indolamina-pirrol 2,3-dioxigenasa (IDO) (por ejemplo, INCB24360) en un sujeto con cáncer avanzado o metastásico (por ejemplo, un paciente con cáncer NSCLC metastásico y recurrente).

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 se administran a un sujeto en combinación con (por ejemplo, antes, simultáneamente o después) un trasplante de médula ósea, terapia ablativa con células T usando agentes de quimioterapia tales como fludarabina, terapia de radiación de haz externo (XRT), ciclofosfamida y/o anticuerpos tales como OKT3 o CAMPATH. En una realización, las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 se administran después de una terapia ablativa con células B tales como agentes que reaccionan con CD20, por ejemplo, rituxan. Por ejemplo, en una realización, sujetos pueden someterse posteriormente a tratamiento estándar con quimioterapia de alta dosis, seguida de un trasplante de células madre de sangre periférica. En ciertas realizaciones, tras el trasplante, los sujetos reciben las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1. En una realización adicional, las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 se administran antes o después de la cirugía.

Otro ejemplo de una combinación es un anticuerpo anti-PD-L1 en combinación con decarbazina para el tratamiento de un melanoma. Al margen de las limitaciones que impone la teoría, se cree que el uso combinado del bloqueo de PD-L1 y la quimioterapia es facilitado por la muerte celular, que es una consecuencia de la acción citotóxica de la mayoría de los compuestos quimioterapéuticos, lo cual puede resultar en un aumento de los niveles de antígeno tumoral en la vía de presentación del antígeno. Otras terapias de combinación que pueden producir sinergia con el bloqueo de PD-L1 a través de la muerte celular son la radiación, la cirugía y la privación hormonal. Cada uno de estos protocolos crea una fuente de antígeno tumoral en el huésped. Los inhibidores de la angiogénesis también se pueden combinar con el bloqueo de PD-L1. La inhibición de la angiogénesis conduce a la muerte de células tumorales que puede alimentar el antígeno tumoral a las vías de presentación de antígeno del huésped.

Los anticuerpos de bloqueo de PD-L1 también se pueden usar en combinación con anticuerpos biespecíficos. Los anticuerpos biespecíficos se pueden usar para dirigirse a dos antígenos diferentes. Por ejemplo, se han usado antígenos biespecíficos antitumorales/receptor anti-Fc (por ejemplo, Her-2/neu) para dirigir macrófagos a sitios tumorales. Esto puede activar más eficazmente las respuestas específicas tumorales. El brazo de células T de estas respuestas aumentaría gracias al uso del bloqueo de PD-L1. Alternativamente, el antígeno puede ser suministrado directamente a las DC usando anticuerpos biespecíficos que se unen al antígeno tumoral y un marcador de superficie celular específico de células dendríticas.

Los tumores eluden la vigilancia inmunitaria del huésped usando una amplia variedad de mecanismos. Muchos de estos mecanismos se pueden superar mediante la inactivación de proteínas expresadas por los tumores y que son inmunosupresoras. Estas incluyen, entre otras, TGF-beta (Kehrl, J. *et al.* (1986) *J. Exp. Med.* 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. & O'Garra, A. (1992) *Immunology Today* 13: 198-200), y ligando Fas (Hahne, M. *et al.* (1996) *Science* 274: 1363-1365). Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos para cada una de estas entidades se pueden usar en combinación con anti-PD-L1 para contrarrestar los efectos del agente inmunosupresor y favorecer las respuestas inmunes tumorales del huésped.

Otros anticuerpos que se pueden emplear para activar la respuesta inmunitaria del huésped se pueden usar en combinación con anti-PD-L1. Estos incluyen moléculas en la superficie de las células dendríticas que activan la función de las DC y la presentación de antígenos. Los anticuerpos anti-CD40 tienen la capacidad de sustituir eficazmente la actividad de las células T colaboradoras (Ridge, J. *et al.* (1998) *Nature* 393: 474-478) y se pueden usar en conjunción con anticuerpos PD-L1 (Ito, N. *et al.* (2000) *Immunobiology* 201 (5) 527-40). Los anticuerpos a moléculas coestimuladoras de células T, tales como CTLA-4 (por ejemplo, Patente de Estados Unidos No. 5,811,097), OX-40 (Weinberg, A. *et al.* (2000) *Immunol* 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero, I. *et al.* (1997) *Nature Medicine* 3: 682-685 (1997), e ICOS (Hutloff, A. *et al.* (1999) *Nature* 397: 262-266) también pueden proporcionar mayores niveles de activación de células T.

Ejemplos adicionales de tratamientos de cuidado estándar se describen en la sección titulada "Terapias de combinación" a continuación.

En todos los métodos descritos en el presente documento, el bloqueo de PD-L1 puede combinarse con otras formas de inmunoterapia, como tratamiento con citoquinas (por ejemplo, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2, IL-21) o terapia con anticuerpos bispecíficos, que proporcionan una mayor presentación de antígenos tumorales (véase por ejemplo, Holliger (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448; Poljak (1994) *Structure* 2: 1121-1123).

Son conocidos en la técnica métodos para administrar las moléculas de anticuerpo y se describen a continuación. Las dosis adecuadas de las moléculas usadas dependerán de la edad y el peso del sujeto y del fármaco específico usado. Las dosis y los regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 pueden ser determinados por un experto en la materia. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra mediante inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intravenosa) a una dosis de aproximadamente entre 1 y 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente entre 5 y 25 mg/kg, aproximadamente entre 10 y 20 mg/kg, aproximadamente entre 1 y 5 mg/kg o aproximadamente 3 mg/kg. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra a una dosis de aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg o 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg o aproximadamente 40 mg/kg. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra a una dosis de aproximadamente 1-3 mg/kg o aproximadamente 3-10 mg/kg. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra a una dosis de aproximadamente 0,5-2, 2-4, 2-5, 5-15 o 5-20 mg/kg. El programa de dosificación puede variar entre por ejemplo, una vez a la semana y una vez cada 2, 3, o 4 semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra a una dosis de aproximadamente entre 10 y 20 mg/kg cada dos semanas.

Las moléculas de anticuerpos se pueden usar no conjugadas o conjugadas con un segundo agente, por ejemplo, un fármaco citotóxico, radioisótopo o una proteína, por ejemplo, una toxina proteína o una proteína viral. Este método incluye: la administración de la molécula de anticuerpo, sola o conjugada con un fármaco citotóxico, a un sujeto que requiere dicho tratamiento. Las moléculas de anticuerpo se pueden usar para suministrar una variedad de agentes terapéuticos, por ejemplo, una fracción citotóxica, por ejemplo, un fármaco terapéutico, un radioisótopo, moléculas de plantas, hongos o bacterias, proteínas biológicas o (por ejemplo, una partícula viral recombinante, por ejemplo; a través de una proteína de cubierta viral), o mezclas de los mismos.

#### Inmunosupresión

La inmunosupresión implica un acto que reduce la activación o la eficacia del sistema inmunitario. Algunas partes del sistema inmunitario en sí tienen efectos inmunosupresores en otras partes del sistema inmunitario, y la inmunosupresión puede ocurrir como una reacción adversa al tratamiento de otras condiciones.

La inmunosupresión intencionalmente inducida (por ejemplo, mediante un inmunosupresor (por ejemplo, un fármaco inmunosupresor o una toxina ambiental), cirugía (esplenectomía), plasmáferesis o radiación) se puede realizar para evitar que el cuerpo rechace un trasplante de órganos, para tratar una enfermedad de injerto contra huésped después de un trasplante de médula ósea o para tratar enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide o la enfermedad de Crohn.

La inmunosupresión no intencional puede ocurrir en relación con, por ejemplo, la malnutrición, el envejecimiento, muchos tipos de cáncer (por ejemplo, leucemia, linfoma, mieloma múltiple) y ciertas infecciones crónicas por ejemplo, el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). El efecto no deseado en la inmunosupresión no intencional es la inmunodeficiencia que se traduce en una mayor susceptibilidad a los patógenos por ejemplo, bacterias y virus. La inmunodeficiencia puede ser un efecto adverso potencial de ciertos fármacos inmunosupresores. Tal como se usa en el presente documento, en algunas realizaciones, los términos "inmunosuprimido", "inmunodeficiente" o "inmunocomprometido" se pueden usar indistintamente.

La inmunosupresión es una de las principales causas de muerte en los pacientes sépticos. Los neutrófilos son componentes clásicos de la inmunología innata, pero los neutrófilos pueden mostrar una función de presentación de antígenos e inhibir la proliferación de linfocitos mediante la expresión de PD-L1.

Así, en una realización, la divulgación proporciona un método para inhibir la inmunosupresión en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en el presente documento. En una realización, los métodos son adecuados para tratar la sepsis.

En un aspecto, se proporciona un método para tratar un sujeto, por ejemplo, reducir o mejorar, la inmunosupresión. En una realización, el sujeto sufre de sepsis o está en riesgo de desarrollar sepsis. En otra realización, el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar una infección crónica (por ejemplo, VIH) o cáncer. En aún otra realización, el sujeto está recibiendo o ha recibido una terapia contra el cáncer, por ejemplo, quimioterapia o radioterapia. El método incluye administrar al sujeto una o más moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 descritas en el presente documento, solas o en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas.

#### Terapias de combinación adicionales

La molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se puede usar en combinación con otras terapias. Por ejemplo, la terapia de combinación puede incluir una composición de la presente divulgación coformulada con, y/o coadministrada con, uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, uno o más agentes anticancerosos, agentes citotóxicos o citostáticos, tratamiento hormonal, vacunas y/u otras inmunoterapias. En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo se administran en combinación con otras modalidades de tratamiento terapéutico, incluyendo la cirugía, la radiación, la criocirugía y/o la termoterapia. Dichas terapias de combinación pueden aprovechar dosificaciones más bajas de los agentes terapéuticos administrados para evitar así posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diversas monoterapias.

Al usar "en combinación con" no se pretende dar a entender que la terapia o los agentes terapéuticos deben ser administrados al mismo tiempo y/o formulados para ser suministrados juntos, aunque estos métodos de suministro están dentro del alcance descrito en el presente documento. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o posteriormente a, uno o más de otras terapias o agentes terapéuticos adicionales. La molécula de anticuerpo anti-PD-L1 y el otro agente o protocolo terapéutico se pueden administrar en cualquier orden. En general, cada agente se administra a una dosis y/o en un horario determinado para dicho agente. Se puede apreciar además que el agente terapéutico adicional usado en esta combinación se puede administrar junto en una única composición o se puede administrar por separado en diferentes composiciones. En general, se espera que los agentes terapéuticos adicionales usados en combinación se usen en niveles que no superen los niveles en los que se usan de manera individual. En algunas realizaciones, los niveles usados en combinación serán inferiores a los usados individualmente.

#### Inmunomoduladores

En ciertas realizaciones, el inmunomodulador usado en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 o en las combinaciones descritas en el presente documento (por ejemplo, en combinación con un agente terapéutico elegido de una combinación de presentación de antígeno) es un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario. En una realización, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFR beta. En una realización, el inhibidor de una molécula de control de punto inmunitario inhibe PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), CTLA-4, o cualquier combinación de los mismos.

La inhibición de una molécula inhibidora se puede realizar a nivel del ADN, ARN o proteína. En algunas realizaciones, un ácido nucleico inhibitorio (por ejemplo, un ARNd, ARNs o ARNsh), se puede usar para inhibir la expresión de una molécula inhibidora. En otras realizaciones, el inhibidor de una señal inhibitoria es un polipéptido, por ejemplo, un ligando soluble (por ejemplo, PD-1-Ig o CTLA-4 Ig), o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a la molécula inhibidora; por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo (también denominado en el presente documento como "una molécula de anticuerpo") que se une a PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFR beta, o una combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo está en la forma de una molécula de anticuerpo biespecífica o una molécula de anticuerpo multiespecífica. En una realización, la molécula de anticuerpo biespecífica tiene una primera especificidad de unión a PD-1 o PD-L1 y una segunda especificidad por ejemplo, una segunda especificidad de unión a TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), LAG-3 o PD-L2. En una realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1 y TIM-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1 y LAG-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1 y CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5). En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1 y CEACAM-1. En aún otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1 y CEACAM-3. En aún otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1 y CEACAM-5. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1. En aún otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a PD-1 y PD-L2. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a TIM-3 y LAG-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5) y LAG-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5) y TIM-3. Se puede hacer cualquier combinación de las moléculas anteriormente mencionadas en una molécula de anticuerpo multiespecífica, por ejemplo, un anticuerpo trispecífico que incluye una primera especificidad de unión a PD-1 o PD-L1, y una segunda y tercera especificidad de unión a dos o más de: TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), LAG-3 o PD-L2.

En ciertas realizaciones, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, PD-1 humana (por ejemplo, una molécula de anticuerpo tal como se describe en el presente documento). En otra realización, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, PD-L1 humano. En una realización, el inhibidor de PD-1 o PD-L1 es una molécula de anticuerpo que se une a PD-1 o PD-L1. El inhibidor de PD-1 o PD-L1 se puede administrar solo, o en combinación con otros inmunomoduladores, por ejemplo, en combinación con un inhibidor de LAG-3, TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5) o CTLA-4. En una realización de ejemplo, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, se administra en combinación con un inhibidor de LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3. En otra realización, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, se administra en combinación con un inhibidor de TIM-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3. En otra realización, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, inhibidor de CEACAM-1, -3 y/o -5), por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM. En otra realización, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-1. En otra realización, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM-5, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-5. En aún otras realizaciones, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, se administra en combinación con un inhibidor de LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, y un inhibidor de TIM-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3. Otras combinaciones de inmunomoduladores con un inhibidor de PD-1 (por ejemplo uno o más de PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFR) también hacen parte de la presente divulgación. Cualquiera de las moléculas de anticuerpo conocidas en la técnica o descritas en el presente documento se puede usar en las combinaciones anteriormente mencionadas de inhibidores de molécula de punto de control.

En otras realizaciones, el inmunomodulador es un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), por ejemplo, CEACAM humana (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5). En una realización, el inmunomodulador es un inhibidor de CEACAM-1, por ejemplo, CEACAM-1 humana. En otra realización, el inmunomodulador es un inhibidor de CEACAM-3, por ejemplo, CEACAM-3 humana. En otra realización, el inmunomodulador es un inhibidor de CEACAM-5, por ejemplo, CEACAM-5 humana. En una realización, el inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 -3 y/o -5) es una molécula de anticuerpo anti-CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5). El inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5) se puede administrar solo, o en combinación con otros inmunomoduladores, por ejemplo, en combinación con un inhibidor de LAG-3, TIM-3, PD-1, PD-L1 o CTLA-4.

En otras realizaciones, el inmunomodulador es un inhibidor de LAG-3, por ejemplo, LAG-3 humana. En una realización, el inhibidor de LAG-3 es una molécula de anticuerpo que se une a LAG-3. El inhibidor de LAG-3 se puede administrar solo, o en combinación con otros inmunomoduladores, por ejemplo, en combinación con un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), TIM-3, PD-1, PD-L1 o CTLA-4.

En otras realizaciones, el inmunomodulador es un inhibidor de TIM-3, por ejemplo, TIM-3 humana. En una realización, el inhibidor de TIM-3 es una molécula de anticuerpo que se une a TIM-3. El inhibidor de TIM-3 se puede administrar solo, o en combinación con otros inmunomoduladores, por ejemplo, en combinación con un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), LAG-3, PD-1, PD-L1 o CTLA-4.

En ciertas realizaciones, el inmunomodulador usado en las combinaciones descritas en el presente documento (por ejemplo, en combinación con un agente terapéutico elegido de una combinación de presentación de antígeno) es un inhibidor de una molécula coestimuladora. En una realización, el agonista de la molécula coestimuladora se selecciona entre un agonista (por ejemplo, un anticuerpo agonista o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o una fusión soluble) de ligando OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o CD83.

En otras realizaciones, el inmunomodulador es un agonista de GITR. En una realización, el agonista de GITR es una molécula de anticuerpo que se une a GITR. El agonista de GITR se puede administrar solo, o en combinación con otros inmunomoduladores, por ejemplo, en combinación con un inhibidor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), TIM-3 o LAG-3. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-GITR es un anticuerpo biespecífico que se une a GITR y PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), TIM-3 o LAG-3. En una realización de ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-GITR se administra en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, una molécula anti-PD-1 como se describe en el presente documento). La molécula de anticuerpo GITR y la molécula de anticuerpo anti-PD-1 pueden estar en forma de composición de anticuerpo por separado o como una molécula de anticuerpo biespecífica. En otras realizaciones, se puede administrar un agonista de GITR en combinación con otra molécula coestimuladora, por ejemplo, un agonista de ligando OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, o CD83.

En otras realizaciones, el inmunomodulador es un activador de una molécula coestimuladora (por ejemplo, un agonista de OX40). En una realización, el agonista de OX40 es una molécula de anticuerpo que se une a OX40. El agonista de OX40 se puede administrar solo, o en combinación con otros inmunomoduladores, por ejemplo, en combinación con un inhibidor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), TIM-3 o LAG-3. En algunas



realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-OX40 es un anticuerpo biespecífico que se une a GITR y PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), TIM-3 o LAG-3. En una realización de ejemplo, una molécula de anticuerpo OX40 se administra en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, una molécula anti-PD-1 como se describe en el presente documento). La molécula de anticuerpo OX40 y la molécula de anticuerpo anti-PD-1 pueden estar en forma de composición de anticuerpo por separado o como una molécula de anticuerpo biespecífica. En otras realizaciones, se puede administrar un agonista de OX40 en combinación con otra molécula coestimuladora, por ejemplo, un agonista de ligando GITR, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, o CD83.

Se observa que el presente documento proporciona solo ejemplos de combinaciones de inhibidores de puntos de control o agonistas de moléculas coestimuladoras. Combinaciones adicionales de estos agentes están dentro del alcance de la presente divulgación.

En ciertas realizaciones, las moléculas anti-PD-L1 descritas en el presente documento se administran en combinación con uno o más de otros inhibidores de PD-1, PD-L1 y/o PD-L2 conocidos en la técnica. El antagonista puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, una inmunoadhesina, una proteína de fusión o un oligopéptido. En algunas realizaciones, el otro anticuerpo anti-PD-1 se selecciona entre MDX-1106, Merck 3475 o CT-011. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 es una inmunoadhesina (por ejemplo, una inmunoadhesina que comprende una parte de unión a PD-1 o extracelular de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina). En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 es AMP-224. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1. En algunas realizaciones, el antagonista de la unión anti-PD-L1 se elige entre YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C o MDX-1.105. MDX-1105, también conocido como BMS-936559, es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en WO2007/005874. El anticuerpo YW243.55.S70 (cuyas secuencias de región variable de cadena pesada y ligera se muestran en SEQ ID No. 20 y 21, respectivamente) es un anti-PD-L1 descrito en WO 2010/077634.

MDX-1106, también conocido como MDX-1106-04, ONO-4538 o BMS-936558, es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en WO2006/121168. Merck 3745, también conocido como MK-3475 o SCH-900475, es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en WO2009/114335. Pidilizumab (CT-011; Cure Tech) es un anticuerpo monoclonal humanizado de IgG1k que se une a PD-1. Pidilizumab y otros anticuerpos monoclonales humanizados anti-PD-1 se divulgan en WO2009/101611. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. Pembrolizumab (Nombre comercial Keytruda y anteriormente lambrolizumab, también conocido como MK-3475) se divulga, por ejemplo, en Hamid, O. *et al.* (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44. AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; por ejemplo, divulgado en WO2010/027827 y WO2011/066342), es un receptor de PD-L2 soluble de fusión a Fc que bloquea la interacción entre PD-1 y B7-H1. Otros anticuerpos anti-PD-1 incluyen AMP 514 (Amplimmune), entre otros, por ejemplo, anticuerpos anti-PD-1 divulgados en US 8,609,089, US 2010028330 y/o US 20120114649.

En algunas realizaciones, el otro anticuerpo anti-PD-1 es MDX-1106. Los nombres alternativos de MDX-1106 incluyen MDX-1106/04, ONO-4538, BMS-936558 o nivolumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab (Número de Registro CAS: 946414-94-4). Nivolumab (también conocido como BMS-936558 o MDX1106; Bristol-Myers Squibb) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano de IgG4 que bloquea PD-1 específicamente. Nivolumab (clon 5C4) y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD-1 se divulgan en US 8,008,449 y WO2006/121168. Pembrolizumab o lambrolizumab (también denominado MK03475; Merck) es un anticuerpo monoclonal humanizado de IgG4 que se une a PD-1. Pembrolizumab y otros anticuerpos humanizados anti-PD-1 se describen en US 8,354,509 y WO09/114335. MDPL3280A (Genentech/Roche) es un anticuerpo monoclonal de IgG1 optimizado para Fc humano que se une a PD-L1. MDPL3280A y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen a PD-L1 se divulgan en la Patente de Estados Unidos No.: 7,943,743 y la Publicación de Estados Unidos No.: 20120039906. Otros agentes de unión anti-PD-L1 incluyen YW243.55.S70 (las regiones variables de cadena pesada y ligera se muestran en SEQ ID NO. 20 y 21 en WO2010/077634) y MDX-1 105 (también conocido como BMS-936559, y, por ejemplo, agentes de unión anti-PD-L1 divulgados en WO2007/005874).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo (por ejemplo, anticuerpo mono-específico, biespecífico o triespecífico) para TIM-3, LAG-3 y/o PD-1 usada en cualquiera de los métodos y combinaciones descritos en el presente documento incluye una secuencia de aminoácidos, o está codificada por una secuencia de nucleótidos tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, según se divulga en la sección "Inhibidores de moléculas de punto de control inmunitario", la cual comienza en la página 248 más adelante en el presente documento incluyendo todas las publicaciones mencionadas en ella).

#### Terapias contra el cáncer

Combinaciones de ejemplo de moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 (solas o en combinación con otros agentes estimuladores) y tratamiento contra el cáncer estándar incluyen al menos lo siguiente.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en el presente documento, se usa en combinación con un agente quimioterapéutico contra el cáncer estándar, incluyendo, pero no limitado a, anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®),

- busulfano (Myleran®), busulfano en inyecciones (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonilo-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucilo (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytoxan® o Neosar®), citarabina, citosina arabinósido (Cytosar-U®), inyección liposomal de citarabina (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomycin D, Cosmegen®), clorhidrato de daunorubicina (Cerubidine®), inyección liposomal de citrato de daunorubicina (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®, US 2004073044), clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5-fluorouracil (Adrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitibina, gemcitabina (difluorodeoxicitidina), hidroxurea (Hydrea®), idarrubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecan (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leuovorina cálcica, melfalan (Alkeran®), 6-mercaptopurina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), phoenix (Yttrium90/MX- DTPA), pentostatina, polifeprosan 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifeno (Nolvadex®), teniposida (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), clorhidrato de topotecan para inyección (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), vinorelbina (Navelbine®), obrutinib, idelalisib y brentuximab vedotin.
- Agentes de alquilación de ejemplo incluyen, sin limitación, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, alquil sulfonatos, nitrosoureas y triazenos: mostaza de uracilo (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethyldopan®, Desmethyldopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil Nitrogen Mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), clormetina (Mustargen®), ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ifosfamida (Mitoxana®), melfalán (Alkeran®), clorambucil (Leukeran®), pipobromano (Amedel®, Vercyte®), trietilenmelamina (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), trietiléniofosforamina, temozolomida (Temodar®), tiotepa (Thioplex®), busulfán (Busivex®, Myleran®), carmustina (BiCNU®), lomustina (CeeNU®), estreptozocina (Zanosar®) y dacarbazina (DTIC-Dome®). Agentes alquilantes de ejemplo adicionales incluyen, sin limitación, oxaliplatino (Eloxatin®); temozolomida (Temodar® y Temodal®); dactinomicina (también conocida como actinomicina-D, Cosmegen®); melfalán (también conocido como L-PAM, L-sarcolisina, y mostaza de fenilalanina, Alkeran®); altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); carmustina (BiCNU®); bendamustina (Treanda®); busulfán (Busulfex® y Myleran®); carboplatino (Paraplatin®); lomustina (también conocida como CCNU, CeeNU®); cisplatino (también conocido como CDDP, Platinol® y Platinol®-AQ); clorambucil (Leukeran®); ciclofosfamida (Cytoxan® y Neosar®); dacarbazina (también conocida como DTIC, DIC y carboxamida imidazol, DTIC-Dome®); altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); ifosfamida (Ifex®); prednumustina; procarbazona (Matulane®); mecloretamina (también conocida como mostaza de nitrógeno, mustina e hidrocloreto de mecloroetamina, Mustargen®); estreptozocina (Zanosar®); tiotepa (también conocida como tiofosfoamida, TSPA y TSPA, Thioplex®); ciclofosfamida (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); y HCl bendamustina (Treanda®).
- Antraciclinas de ejemplo incluyen, por ejemplo, doxorubicina (Adriamycin® y Rubex®); bleomicina (lenoxane®); daunorubicina (clorhidrato de daunorubicina, daunomicina y clorhidrato de rubidomicina, Cerubidine®); daunorubicina liposomal (liposomas de citrato de daunorubicina, DaunoXome®); mitoxantrona (DHAD, Novantrone®); epirubicina (Ellence™); idarrubicina (Idamycin®, Idamycin PFS®); mitomicina C (Mutamycin®); geldanamicina; herbimicina; ravidomicina y desacetilravidomicina.
- Alcaloides de la vinca de ejemplo que se pueden usar en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), incluyen, pero no se limitan a, vinorelbina tartrato (Navelbine®), vincristina (Oncovin®) y vindesina (Eldisine®); vinblastina (también conocida como vinblastina sulfato, vincalécoblastina y VLB, Alkaban-AQ® y Velban®); y vinorelbina (Navelbine®).
- Inhibidores de proteosomas de ejemplo que se pueden usar en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, sola o en combinación con un inmunomodulador, (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), incluyen, pero no se limitan a, bortezomib (Velcade®); carfilzomib (PX-171-007, (S)-4-metil-N-(((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-4-fenilbutanamido)-pentanamida); marizomib (NPI-0052); citrato de ixazomib (MLN-9708); delanzomib (CEP-18770); y O-metil-N-[(2-metil-5-tiazolil)carbonil]-L-seril-O-metil-N-[(1S)-2-[(2R)-2-metil-2-oxiranil]-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-L-serinamida (ONX-0912).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en el presente documento, se usa, sola o en combinación con un inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), en combinación con un inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, un inhibidor de un receptor de la tirosina quinasa (RTK)). Inhibidores de la tirosina quinasa de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor de la vía del factor de crecimiento epidérmico (EGF) (por ejemplo, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)), un inhibidor de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) (por ejemplo, un inhibidor de VEGFR-1, un inhibidor de VEGFR-2, un inhibidor de VEGFR-3)), un inhibidor de la vía del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un inhibidor del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (por ejemplo, un inhibidor de PDGFR-β)), un inhibidor de RAF-1, un inhibidor de KIT y un inhibidor de RET. En algunas realizaciones, el agente anti-canceroso que se usa en combinación con el inhibidor de hedgehog se selecciona del grupo que consiste en: axitinib (AG013736), bosutinib (SKI-606),

cediranib (RECENTIN™, AZD2171), dasatinib (SPRYCEL®, BMS-354825), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), imatinib (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), lapatinib (TYKERB®, TYVERB®), lestaurtinib (CEP-701), neratinib (HKI-272), nilotinib (TASIGNA®), semaxanib (semaxinib, SU5416), sunitinib (SUTENT®, SU11248), toceranib (PALLADIA®), vandetanib (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanib (PTK787, PTK/ZK), trastuzumab (HERCEPTIN®), bevacizumab (AVASTIN®), rituximab (RITUXAN®), cetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (Lucentis®), nilotinib (TASIGNA®), sorafenib (NEXAVAR®), alemtuzumab (CAMPATH®), gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, lactato de dovitinib (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanib (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, XL228, AEE788, AG-490, AST-6, BMS-599626, CUDC-101, PD153035, pelitinib (EKB-569), vandetanib (zactima), WZ3146, WZ4002, WZ8040, ABT-869 (linifanib), AEE788, AP24534 (ponatinib), AV-951(tivozanib), axitinib, BAY 73-4506 (regorafenib), alaninato de brivanib (BMS-582664), brivanib (BMS-540215), cediranib (AZD2171), CHIR-258 (dovitinib), CP 673451, CYC116, E7080, Ki8751, masitinib (AB1010), MGCD-265, difosfato de motesanib (AMG-706), MP-470, OSI-930, clorhidrato de pazopanib, PD173074, sorafenib tosilato (Bay 43-9006), SU 5402, TSU-68(SU6668), vatalanib, XL880 (GSK1363089, EXEL-2880). Los inhibidores de tirosina quinasa se seleccionan entre sunitinib, erlotinib, gefitinib o sorafenib.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en el presente documento, se usa, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), en combinación con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Inhibidores de ejemplo de VEGF/VEGFR se divulgan en el presente documento a continuación, por ejemplo, en la sección titulada "Agentes de ejemplo usados en las combinaciones".

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en el presente documento, se usa sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), en combinación con un inhibidor de PI3K. En una realización, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de las isoformas delta y gamma de PI3K. Inhibidores de PI3K de ejemplo que se pueden usar en combinación se describen a continuación en el presente documento, por ejemplo, en la sección denominada "Agentes de ejemplo usados en las combinaciones".

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en el presente documento, se usa sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), en combinación con un inhibidor de mTOR, por ejemplo, uno o más inhibidores de mTOR divulgados más adelante en el presente documento, por ejemplo, en la sección denominada "Agentes de ejemplo usados en las combinaciones".

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en el presente documento, se usa sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), en combinación con un inhibidor de BRAF, por ejemplo, GSK2118436, RG7204, PLX4032, GDC-0879, PLX4720 y tosilato de sorafenib (Bay 43-9006). En algunas realizaciones, la combinación incluye un inhibidor de la RAF, por ejemplo, dabrafenib o N-{3-[5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobencenosulfonamida.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en el presente documento, se usa sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), en combinación con un inhibidor de MEK. En algunas realizaciones, la combinación del anticuerpo anti-PD-L1 y el inhibidor de MEK se usan para tratar un cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento). En algunas realizaciones, el cáncer tratado con la combinación se elige entre un melanoma, un cáncer colorrectal, un cáncer de pulmón no microcítico, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer de páncreas, un tumor maligno hematológico o un carcinoma de células renales. En ciertas realizaciones, el cáncer incluye una mutación BRAF (por ejemplo, una mutación BRAF V600E), una mutación BRAF de tipo salvaje, una mutación KRAS de tipo salvaje o una mutación KRAS activante. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia o tardía.

Cualquier inhibidor de MEK se puede usar en combinación, incluyendo, pero no limitado a, ARRY-142886, G02442104 (también conocido como GSK1120212), RDEA436, RDEA119/BAY 869766, AS703026, G00039805 (también conocido como AZD-6244 o selumetinib), BIX 02188, BIX 02189, CI-1040 (PD-184352), PD0325901, PD98059, U0126, GDC-0973 (metanona, [3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil][3-hidroxi-3-(25)-2-piperidinil-1-azetidini]-), G-38963, G02443714 (también conocido como AS703206), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Ejemplos complementarios de inhibidores de MEK se divulgan en los documentos WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 y WO 2009/085983. En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es trametinib o N-(3-{3-ciclopropil-5-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il}fenil)acetamida.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en el presente documento, se usa sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), en combinación con un inhibidor de JAK2, por ejemplo, CEP-701, INCB18424, CP-690550 (tasocitinib).

En algunas realizaciones, se usa la composición farmacéutica descrita en el presente documento, sola o en combinación con otro inmunomodulador, (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), en combinación con paclitaxel o un agente de paclitaxel, por ejemplo, TAXOL®, paclitaxel unido a proteínas (por ejemplo, ABRAXANE®). Agentes de ejemplo de paclitaxel incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina (ABRAXANE, comercializado por Abraxis Bioscience), paclitaxel unido a ácido docosahexaenoico (DHA-paclitaxel, Taxoprexin, comercializado por Protarga), paclitaxel unido a poliglutamato (PG-paclitaxel, poliglumex paclitaxel, CT-2103, XYOTAX, comercializado por Cell Therapeutic), profármaco activado por tumor (TAP), ANG105 (Angiopep-2 unido a tres moléculas de paclitaxel, comercializados por ImmunoGen), paclitaxel-EC-1 (paclitaxel unido al péptido de reconocimiento de erbB2 EC-1; véase Li *et al.*, *Biopolymers* (2007) 87: 225-230) y paclitaxel conjugado con glucosa (por ejemplo, 2'-paclitaxel metil 2-glucopiranosil succinato, véase Liu *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2007) 17: 617-620).

La radioterapia se puede administrar mediante uno de varios métodos, o una combinación de métodos, incluyendo, pero no limitado a, terapia de haz externo, terapia de radiación interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáctica, terapia de radiación sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia" se refiere a la terapia de radiación suministrada por un material radiactivo confinado espacialmente insertado en el cuerpo, en un tumor o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad de tejido proliferativo. El término pretende incluir, sin limitación, la exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, A-211, I-131, I-125, S-90, Re-186, Re-188, SM-153, BI-212, P-32 e isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como un acondicionador celular de la presente divulgación incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitativo, la fuente de radiación puede ser un radioisótopo, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como una fuente sólida, I-125 como una fuente sólida, u otros radioisótopos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido hecho de cualquier solución de radioisótopo(s), por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o un fluido radiactivo se puede producir usando una suspensión de un fluido adecuado que contiene pequeñas partículas de radioisótopo sólidos, como Au-198, Y-90. Por otra parte, los radioisótopo(s) se puede preparar en un gel o en microesferas radioactivas.

Las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), se pueden administrar en combinación con una o más de las modalidades existentes para el tratamiento de cánceres, incluyendo, pero no limitado a, cirugía; terapia de radiación (por ejemplo, terapia de haz externo que consiste en terapia de radiación conformada tridimensional, donde el campo de la radiación es diseñado, radiación local (por ejemplo, radiación dirigida a un objetivo u órgano preseleccionado), o radiación enfocada). La radiación enfocada se puede seleccionar del grupo que consiste en radiocirugía estereotáctica, radiocirugía estereotáctica fraccionada y radioterapia de intensidad modulada. La radiación enfocada puede tener una fuente de radiación seleccionada del grupo que consiste en un haz de partículas (protones), cobalto-60 (fotón) y un acelerador lineal (rayos x), por ejemplo, tal como se describe en WO 2012/177624.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), se administra en combinación con un anticuerpo contra un receptor de tipo inmunoglobulina de células destructoras (también denominado en el presente documento como un "anticuerpo anti-KIR"), un anticuerpo pan-KIR o un anticuerpo anti-NKG2D, y/o un anticuerpo anti-MICA. En ciertas realizaciones, la combinación de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-KIR, anticuerpo pan-KIR o un anticuerpo anti-NKG2D descrito en el presente documento se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento (por ejemplo, un tumor sólido, por ejemplo, un tumor sólido avanzado).

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), se administra en combinación con una inmunoterapia celular (por ejemplo, Provenge (por ejemplo, Sipuleucel)), y opcionalmente en combinación con ciclofosfamida. En ciertas realizaciones, la combinación de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, Provenge y/o ciclofosfamida se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, un cáncer de próstata, por ejemplo, un cáncer de próstata avanzado).

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), se administra en combinación con una vacuna, por ejemplo, una vacuna contra el carcinoma renal de células renales dendríticas (DC-RCC). En ciertas realizaciones, se usa la combinación de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 y la vacuna contra DC-CCR para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, un carcinoma renal, por ejemplo, un carcinoma metastásico de células renales (CCR) o un carcinoma de células renales de células claras (CCRCC)).

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), se administra en combinación con quimioterapia y/o inmunoterapia. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede se puede usar para tratar un mieloma, sola o en combinación con uno o más de: quimioterapia u otros agentes contra el cáncer (por ejemplo, análogos de la talidomida, por ejemplo, lenalidomida), un anticuerpo anti-TIM-3, células dendríticas pulsadas con antígeno tumoral, fusiones (por ejemplo, electrofusiones) de células tumorales y células dendríticas, o vacunación con

idiotipo de inmunoglobulina producido por células plasmáticas malignas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa en combinación con un anticuerpo anti-TIM-3 para el tratamiento de un mieloma, por ejemplo, un mieloma múltiple.

5 En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3) se usa en combinación con quimioterapia para tratar un cáncer de pulmón, por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa con terapia de doblete de platino para tratar un cáncer de pulmón.

10 En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), se usa para tratar un cáncer renal, por ejemplo, un carcinoma de células renales (CCR) (por ejemplo, carcinoma de células renales de células claras (CCRCC) o CCR metastásico. La molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede ser administrada en combinación con uno o más de: una estrategia basada en agentes inmunológicos (por ejemplo, *interluquina-2* o *interferón-α*), un agente dirigido (por ejemplo, un inhibidor de VEGF tal como un anticuerpo monoclonal a VEGF); un inhibidor de la tirosina quinasa de VEGF tal como sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib; un inhibidor de ARNi; o un inhibidor de un mediador hacia abajo de la señalización de VEGF, por ejemplo, un inhibidor del objetivo de mamífero de rapamicina (mTOR), por ejemplo, everolimus y temsirolimus.

20 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 descritas en el presente documento, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de cáncer de páncreas incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico, por ejemplo, paclitaxel o un agente de paclitaxel (por ejemplo, una formulación de paclitaxel tal como TAXOL, una formulación de paclitaxel de nanopartículas estabilizadas con albúmina (por ejemplo, ABRAXANE) o una formulación de paclitaxel liposomal); gemcitabina (por ejemplo, gemcitabina sola o en combinación con AXP107-11); otros agentes quimioterapéuticos tales como oxaliplatino, 5-fluorouracilo, capecitabina, rubitecan, clorhidrato de epirubicina, NC-6004, cisplatino, docetaxel (por ejemplo, TAXOTERE), mitomicina C, ifosfamida; 25 interferón; inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib, panitumumab, cetuximab, nimotuzumab); inhibidor del receptor HER2/neu (por ejemplo, trastuzumab); inhibidor de quinasa dual (por ejemplo, bosutinib, saracatinib, lapatinib, vandetanib); inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, sorafenib, sunitinib, XL184, pazopanib); inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab, AV-951, brivanib); radioinmunoterapia (por ejemplo, XR303); vacuna contra el cáncer (por ejemplo, GVAX, péptido de survivina); inhibidor de COX-2 (por ejemplo, celecoxib); inhibidor del receptor de IGF-1 (por ejemplo, AMG 479, MK-0646); inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus, temsirolimus); inhibidor de IL-6 (por ejemplo, CNTO 328); inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, P276-00, UCN-01); compuesto AEMD (por ejemplo, CPI-613); inhibidor de HDAC (por ejemplo, vorinostat); agonista 2 del receptor de TRAIL (TR-2) (por ejemplo, conatumumab); inhibidor de MEK (por ejemplo, AS703026, selumetinib, GSK1120212); inhibidor de la quinasa dual Raf/MEK (por ejemplo, RO5126766); inhibidor de la señalización de Notch (por ejemplo MK0752); proteína de fusión anticuerpo-anticuerpo monoclonal (por ejemplo L19IL2); curcumina; inhibidor de HSP90 (por ejemplo, tanespimicina, STA-9090); rIL-2; diftixina denileuquina; inhibidor 1 de la topoisomerasa (por ejemplo irinotecan, PEP02); estatina (por ejemplo, simvastatina); inhibidor del Factor VIIa (por ejemplo, PCI-27483); inhibidor de AKT (por ejemplo, RX-0201); profármaco activado por hipoxia (por ejemplo, TH-302); hidrocloreto de metformina, inhibidor de la gamma-secretasa (por ejemplo, RO4929097); inhibidor de la ribonucleótido reductasa (por ejemplo, 3-AP); inmunotoxina (por ejemplo, HuC242-DM4); Inhibidor de PARP (por ejemplo, KU-0059436, veliparib); inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, CP-675,206, ipilimumab); terapia AdV-tk; inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib (Velcade), NPI-0052); tiazolidinediona (por ejemplo, pioglitazona); NPC-1C; inhibidor de la quinasa Aurora (por ejemplo, R763/AS703569), inhibidor de CTGF (por ejemplo, FG-3019); siG12D LODER; y terapia de radiación (por ejemplo, tomoterapia, radiación estereotáctica, terapia de protones), cirugía o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, una combinación de paclitaxel o un agente de paclitaxel y 45 gemcitabina se puede usar con las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 descritas en el presente documento.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de cáncer de pulmón de células microcíticas incluye, pero no se limita a, un agente 50 quimioterapéutico, por ejemplo, etopósido, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, irinotecan, topotecan, gemcitabina, SN-38 liposomal, bendamustina, temozolomida, belotecan, NK012, FR901228, flavopiridol); inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab); inhibidor multiquinasa (por ejemplo, sorafenib, sunitinib); inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab, vandetanib); vacuna contra el cáncer (por ejemplo GVAX); inhibidor de Bcl-2 (por ejemplo, sodio oblimersen, ABT-263); inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib (Velcade), NPI-0052), paclitaxel o un agente de paclitaxel; docetaxel; inhibidor del receptor de IGF-1 (por ejemplo, AMG 479); inhibidor de HGF/SF (por ejemplo, AMG 102, MK-0646); cloroquina; inhibidor de la quinasa Aurora (por ejemplo, MLN8237); radioinmunoterapia (por ejemplo, TF2); inhibidor de HSP90 (por ejemplo, tanespimicina, STA-9090); inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus); anticuerpo biespecífico de Ep-CAM/CD3 (por ejemplo, MT110); inhibidor de CK-2 (por ejemplo, CX-4945); inhibidor de HDAC (por ejemplo, belinostat); antagonista de SMO (por ejemplo, BMS 833923); vacuna de péptidos contra el cáncer, y terapia de radiación (por ejemplo radioterapia de intensidad modulada (IMRT), radioterapia hipofraccionada, radioterapia guiada por hipoxia), cirugía, o combinaciones de los mismos. 60

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador, (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico, incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico, por ejemplo, vinorelbina, cisplatino, docetaxel, pemetrexed disódico, etopósido, gemcitabina, carboplatino SN-38 liposomal, TLK286, temozolomida, topotecan, pemetrexed disódico, azacitidina, irinotecan, potasio tegafur-gimeracilo-oteracilo, sapacitabina); inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab, necitumumab, PF-00299804, nimotuzumab, RO5083945), inhibidor de MET (por ejemplo, PF-02341066, ARQ 197), inhibidor de la quinasa PI3K (por ejemplo, XL147, GDC-0941), inhibidor de la quinasa dual Raf/MEK (por ejemplo, RO5126766), inhibidor de la quinasa dual PI3K/mTOR (por ejemplo, XL765), inhibidor de SRC (por ejemplo, dasatinib), inhibidor dual (por ejemplo, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, lapatinib, MEHD7945A, linifanib), inhibidor multiquinasa (por ejemplo, sorafenib, sunitinib, pazopanib, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), inhibidor de VEGF (por ejemplo, endostar, endostatina, bevacizumab, cediranib, BIBF 1120, axitinib, tivozanib, AZD2171), vacuna contra el cáncer (por ejemplo, vacuna liposomal BLP25, GVAX, ADN recombinante y adenovirus que expresan la proteína L523S), inhibidor de Bcl-2 (por ejemplo, sodio oblimersen), inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, NPI-0052, MLN9708), paclitaxel o un agente paclitaxel, docetaxel, inhibidor del receptor de IGF-1 (por ejemplo, cixutumumab, MK-0646, OSI 906, CP-751.871, BIIB022), hidroxycloquina, inhibidor de HSP90, (por ejemplo, tanespimicina, STA-9090, AUY922, XL888), inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus), anticuerpo biespecífico de Ep-CAM/CD3 (por ejemplo, MT110), inhibidor de CK-2 (por ejemplo, CX-4945), inhibidor de HDAC (por ejemplo, MS 275, LBH589, vorinostat, ácido valproico, FR901228), inhibidor de DHFR (por ejemplo, pralatrexato), retinoide (por ejemplo, bexaroteno, tretinoína), conjugado anticuerpo-fármaco (por ejemplo, SGN-15), bifosfonato (por ejemplo, ácido zoledrónico), vacuna contra el cáncer (por ejemplo, belagenpumatucel-L), heparina de bajo peso molecular (HBPM) (por ejemplo, tinzaparina, enoxaparina), GSK1572932A, melatonina, talactoferrina, dimesna, inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, amrubicina, etopósido, karenitecin), nelfinavir, cilengitida, inhibidor de ErbB3 (por ejemplo, MM-121, U3-1287), inhibidor de survivina (por ejemplo, YM155, LY2181308), mesilato de eribulina, inhibidor de COX-2 (por ejemplo, celecoxib), pegfilgrastim, inhibidor 1 de la quinasa tipo polo (por ejemplo, BI 6727), agonista 2 del receptor de TRAIL (TR-2) (por ejemplo, CS-1008), péptido CNGRC (SEQ ID NO.: 225) conjugado alfa-TNF, dicloroacetato (DCA), inhibidor de HGF (por ejemplo, SCH 900105), SAR240550, agonista de PPAR-gamma (por ejemplo, CS-7017), inhibidor de gamma secretasa (por ejemplo, RO4929097), terapia epigenética (por ejemplo, 5-azacitidina), nitroglicerina, inhibidor de MEK (por ejemplo, AZD6244), inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, UCN-01), colesterol-FUS1, agente antitubulina (por ejemplo, E7389), inhibidor de la farnesil-OH-transferasa (por ejemplo, lonafarnib), inmunotoxina (por ejemplo, BB-10901 SS1 (dsFv) PE38), fondaparinux, agente interruptor vascular (por ejemplo, AVE8062), inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, MDX-1105, MDX-1106), NGR-hTNF, EMD 521.873, inhibidor de MEK-beta-glucano (por ejemplo, GSK1120212), análogo de epotilona (por ejemplo, ixabepilona), inhibidor de quinesina (por ejemplo, 4SC-205), agente dirigido a telómeros (por ejemplo, KML-001), inhibidor de la vía P70 (por ejemplo, LY2584702), inhibidor de AKT (por ejemplo, MK-2206), inhibidor de la angiogénesis (por ejemplo, lenalidomida), inhibidor de la señalización de Notch (por ejemplo, OMP-21M18), radioterapia, cirugía, o combinaciones de los mismos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de cáncer de ovario incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, paclitaxel o un agente de paclitaxel; docetaxel; carboplatino; gemcitabina; doxorubicina; topotecan; cisplatino; irinotecán, TLK286, ifosfamida, olaparib, oxaliplatino, melfalán, disódico pemetrexed, SJG-136, ciclofosfamida, etopósido, decitabina); antagonista de grelina (por ejemplo, AEZS -130), inmunoterapia (por ejemplo, APC8024, oregovomab, OPT-821), inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib), inhibidor dual (por ejemplo, E7080), inhibidor multiquinasa (por ejemplo, AZD0530, JI-101, sorafenib, sunitinib, pazopanib), ON 01910.Na), inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab, BIBF 1120, cediranib, AZD2171), inhibidor de PDGFR (por ejemplo, IMC-3G3), paclitaxel, inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, karenitecin, irinotecán), inhibidor de HDAC (por ejemplo, valproato, vorinostat), inhibidor del receptor de folato (por ejemplo, farletuzumab), inhibidor de la angiopoyetina (por ejemplo, AMG 386), análogo de epotilona (por ejemplo, ixabepilona), inhibidor del proteasoma (por ejemplo, carfilzomib), inhibidor del receptor de IGF-1 (por ejemplo, OSI 906, AMG 479), inhibidor de PARP (por ejemplo, veliparib, AG014699, iniparib, MK-4827), inhibidor de la quinasa Aurora (por ejemplo, MLN8237, ENMD-2.076), inhibidor de la angiogénesis (por ejemplo, lenalidomida), inhibidor de DHFR (por ejemplo, pralatrexato), agente radioinmunoterapéutico (por ejemplo, Hu3S193), estatina (por ejemplo, lovastatina), inhibidor 1 de la topoisomerasa (por ejemplo, NKTR-102), vacuna contra el cáncer (por ejemplo, vacuna sintética de péptidos largos p53, vacuna OC-DC autóloga), inhibidor de mTOR (por ejemplo, temsirolimus, everolimus), inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib), antagonista del receptor de ET-A (por ejemplo, ZD4054), agonista 2 del receptor de TRAIL (2-TR) (por ejemplo, inhibidor de HGF/SF-1008 CS) (por ejemplo, AMG 102), EGEN-001, inhibidor 1 de la quinasa tipo polo (por ejemplo BI 6727), inhibidor de gamma secretasa (por ejemplo, RO4929097), inhibidor de Wee-1 (por ejemplo, MK-1775), agente antitubulina (por ejemplo, vinorelbina, E7389), inmunotoxina (por ejemplo, denileuquina diftotox), 485 232-SB, agente interruptor vascular (por ejemplo, AVE8062), inhibidor de la integrina (por ejemplo, EMD 525797), inhibidor de la de quinesina del huso mitótico (por ejemplo, 4SC-205), revlimid, inhibidor de HER2 (por ejemplo, MGAH22), inhibidor de ErrB3 (por ejemplo, MM-121), terapia de radiación; o combinaciones de los mismos.

En una realización de ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), se usa para tratar un mieloma, sola o en combinación con uno o más de: quimioterapia u otros agentes anticancerosos (por ejemplo, análogos de talidomida, por ejemplo, lenalidomida), HSCT (Cook, R. (2008) *J Manag Care Pharm.* 14(7 Suppl):19-25), un anticuerpo anti-TIM-3 (Hallett, WHD *et al.* (2011) *J of American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17(8): 1133-145), células dendríticas pulsadas con antígeno tumoral, fusiones (por ejemplo, electrofusiones) de células tumorales y células dendríticas, o vacunación con idiotipo de inmunoglobulina producido por células plasmáticas malignas (revisado en Yi, Q. (2009) *Cancer J.* 15(6): 502-10).

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), se usa para tratar un cáncer renal, por ejemplo, un carcinoma de células renales (CCR) (por ejemplo, carcinoma de células renales (CCR) o CCR metastásico. La molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se puede administrar en combinación con uno o más de: una estrategia basada en inmunidad (por ejemplo, interleuquina-2 o interferón- $\alpha$ ), un agente dirigido (por ejemplo, un inhibidor de VEGF tal como un anticuerpo monoclonal para VEGF, por ejemplo, bevacizumab (Rini, BI *et al.* (2010) *J. Clin. Oncol.* 28(13): 2137-2143)); un inhibidor de la tirosina quinasa de VEGF tal como sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib (revisado en Pal. S.K. *et al.* (2014) *Clin. Advances in Hematology & Oncology* 12(2): 90-99)); un inhibidor de ARNi, o un inhibidor de un mediador hacia abajo de la señalización de VEGF, por ejemplo, un inhibidor del objetivo de mamífero de rapamicina (mTOR), por ejemplo, everolimus y temsirolimus (Hudes, G. *et al.* (2007) *N. Engl. J. Med.* 356(22): 2271-2281, Motzer, R.J. *et al.* (2008) *Lancet* 372: 449-456).

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 descritas en este documento, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (LMC) de acuerdo con la invención incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, citarabina, hidroxiurea, clofarabina, melfalán, tiotepa, fludarabina, busulfán, etopósido, cordicepina, pentostatina, capecitabina, azacitidina, ciclofosfamida, cladribina, topotecan), inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, inhibidor dual (por ejemplo, dasatinib, bosutinib), inhibidor multiquinasa (por ejemplo, DCC-2036, ponatinib, sorafenib, sunitinib, RGB-286638)), interferón alfa, esteroides, agentes de apoptosis (por ejemplo, mepesuccinat omacetaxina), inmunoterapia (por ejemplo, células T de tipo TH1 de memoria CD4+ alogénicas / anti-CD3/anti-CD28 unidos por micropartículas, células asesinas inducidas por citoquinas autólogas (CIK), AHN-12), agente dirigido a CD52 (por ejemplo, alemtuzumab), inhibidor de HSP90 (por ejemplo, tanespimicina, STA-9090, AUY922, XL888), inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), antagonista de SMO (por ejemplo, BMS 833923), inhibidor de la ribonucleótido reductasa (por ejemplo, 3-AP), inhibidor de JAK-2 (por ejemplo, INCB018424), hidroxycicloroquina, retinoide (por ejemplo, fenretinida), inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, UCN-01), inhibidor de HDAC (por ejemplo belinostat, vorinostat, JNJ-26481585), inhibidor de PARP (por ejemplo, veliparib), antagonista de MDM2 (por ejemplo RO5045337), inhibidor de la quinasa B Aurora (por ejemplo, TAK-901), radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo HuM195 anti-CD33 marcado con actinio 225), inhibidor Hedgehog (por ejemplo, PF-04449913), inhibidor de STAT3 (por ejemplo, OPB-31121) KB004, vacuna contra el cáncer (por ejemplo, AG858), trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, terapia de radiación, o combinaciones de los mismos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solo o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo un anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3 molécula de anticuerpo), para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, fludarabina, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, clorambucil, bendamustina, clorambucilo, busulfán, gemcitabina, melfalán, pentostatina, mitoxantrona, 5-azacitidina, pemetrexed disódico), inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib), inhibidor de BTK (por ejemplo, PCI-32765), inhibidor multiquinasa (por ejemplo, MGCD265, RGB-286 638), agente de CD-20 focalización (por ejemplo rituximab, ofatumumab, RO5072759, LFB-R603), agente dirigido a CD52 (por ejemplo, alemtuzumab), prednisolona, darbepoetin alfa, lenalidomida, inhibidor de Bcl-2 (por ejemplo, ABT-263), inmunoterapia (por ejemplo, células T de tipo Th1 de memoria CD4+ alogénicas/antiCD3/anti-CD28 unidos por micropartículas, células asesinas inducidas por citoquinas autólogas (CIK)), inhibidor de HDAC (por ejemplo, vorinostat, ácido valproico, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), inhibidor de XIAP (por ejemplo, AEG35156), agente dirigido a CD-74 (por ejemplo, milatuzumab), inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), AT-101, inmunotoxina (por ejemplo, CAT-8015, anti-Tac (Fv)-PE38 (LMB-2)), agente dirigido a CD37 (por ejemplo, TRU-016), radioinmunoterapia (por ejemplo, 131-tositumomab), hidroxycicloroquina, perifosina, inhibidor de SRC (por ejemplo, dasatinib), talidomida, inhibidor de PI3K delta (por ejemplo, CAL-101), retinoide (por ejemplo, fenretinida), antagonista de MDM2 (por ejemplo, RO5045337), plerixafor, inhibidor de la quinasa Aurora (por ejemplo, MLN8237, TAK-901), inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib), agente dirigido a CD-19 (por ejemplo, MEDI-551, MOR208), inhibidor de MEK (por ejemplo, ABT-348), inhibidor de JAK-2 (por ejemplo, INCB018424), profármaco activado por hipoxia (por ejemplo, TH-302), paclitaxel o un agente de paclitaxel, inhibidor de HSP90, inhibidor de AKT (por ejemplo, MK2206), inhibidor de HMG-CoA (por ejemplo, simvastatina), GNKG186, radioterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, o una combinación de los mismos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 descritas en el presente documento, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) incluye,

- pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, prednisolona, dexametasona, vincristina, asparaginasa, daunorrubicina, ciclofosfamida, citarabina, etopósido, tioguanina, mercaptopurina, clofarabina, anamicina liposomal, busulfán, etopósido, capecitabina, decitabina, azacitidina, topotecan, temozolomida), inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, inhibidor multiquinasa (por ejemplo, sorafenib)), agente dirigido a CD-20 (por ejemplo rituximab), agente dirigido a CD52 (por ejemplo, alemtuzumab), inhibidor de HSP90 (por ejemplo STA-9090), inhibidor de mTOR (por ejemplo everolimus, rapamicina), inhibidor de JAK-2 (por ejemplo INCB018424), inhibidor del receptor HER2/neu (por ejemplo trastuzumab), inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib), metotrexato, asparaginasa, agente dirigido a CD-22 (por ejemplo, epratuzumab, inotuzumab), inmunoterapia (por ejemplo células asesinas inducidas por citoquina autólogas (CIK), AHN-12), blinatumomab, inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, UCN-01), agente dirigido a CD45 (por ejemplo, BC8), antagonista de MDM2 (por ejemplo RO5045337), inmunotoxina (por ejemplo, CAT-8015, DT2219ARL), inhibidor de HDAC (por ejemplo, JNJ-26481585), JVRS-100, paclitaxel o un agente de paclitaxel, inhibidor de STAT3 (por ejemplo, OPB-31121), inhibidor de PARP (por ejemplo, veliparib), EZN-2285, terapia de radiación, esteroides, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, o una combinación de los mismos.
- Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 descritas en el presente documento, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, citarabina, daunorrubicina, idarrubicina, clofarabina, decitabina, vosaroxin, azacitidina, clofarabina, ribavirina, CPX-351, treosulfano, elacitarabina, azacitidina), inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, inhibidor multiquinasa (por ejemplo, midostaurina, SU 11248, quizartinib, sorafenib)), inmunotoxina (por ejemplo, gemtuzumab ozogamicina), proteína de fusión DT388IL3, inhibidor de HDAC (por ejemplo, vorinostat, LBH589), plerixafor, inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), inhibidor de SRC (por ejemplo, dasatinib), inhibidor de HSP90 (por ejemplo, STA-9090), retinoide (por ejemplo, bexaroteno, inhibidor de la quinasa Aurora (por ejemplo, BI 811 283), inhibidor de JAK-2 (por ejemplo, INCB018424), inhibidor de quinasa tipo polo (por ejemplo, BI 6727), cenersen, agente dirigido a CD45 (por ejemplo, FC8), inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, UCN-01), antagonista de MDM2 (por ejemplo, RO5045337), inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), LY573636 sódico, ZRX-101, MLN4924, lenalidomida, inmunoterapia (por ejemplo, AHN-12), dihidrocloruro de histamina, radioterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, o una combinación de los mismos.
- Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 descritas en el presente documento, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de mieloma múltiple (MM) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, melfalán, amifostina, ciclofosfamida, doxorubicina, clofarabina, bendamustina, fludarabina, adriamicina, SyB L-0501), talidomida, lenalidomida, dexametasona, prednisona, pomalidomida, inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, MLN9708), vacuna contra el cáncer (por ejemplo, GVAX), agente dirigido a CD-40 (por ejemplo, SGN-40, CHIR-12.12), perfosina, ácido zoledrónico, inmunoterapia (por ejemplo, MAGE-A3, NY-ESO-1, HuMax-CD38), inhibidor de HDAC (por ejemplo, vorinostat, LBH589, AR-42), aplidin, inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, PD-0332991, dinaciclib) trióxido de arsénico, CB3304, inhibidor de HSP90 (por ejemplo, KW-2478), inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, cetuximab), inhibidor multiquinasa (por ejemplo, AT9283)), inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab), plerixafor, inhibidor de MEK (por ejemplo, AZD6244), IPH2101, atorvastatina, inmunotoxina (por ejemplo, BB-10901), NPI-0052, radioinmunoterapéutico (por ejemplo, itrio Y 90 ibritumomab tiuxetan), inhibidor de STAT3 (por ejemplo, OPB-31 121), MLN4924, inhibidor de la quinasa Aurora (por ejemplo, ENMD-2076), IMG901, ACE-041, inhibidor de 2-CK (por ejemplo, CX-4945), radioterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, y una combinación de los mismos.
- Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de cáncer de próstata incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, docetaxel, carboplatino, fludarabina), abiraterona, terapia hormonal (por ejemplo, flutamida, bicalutamida, nilutamida, acetato de ciproterona, ketoconazol, aminoglutetimida, abarelix, degarelix, leuprorelina, goserelina, triptorelina, buserelina), inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de quinasas duales (por ejemplo, lapatanib), inhibidor multiquinasa (por ejemplo, sorafenib, sunitinib)), inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab), TAK-700, vacuna contra el cáncer (por ejemplo, BPX-101, PEP223, lenalidomida, TOK-001, inhibidor del receptor de IGF-1) (por ejemplo, cixutumumab), TRC105, inhibidor de quinasa Aurora A (por ejemplo, MLN8237), inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib), OGX-011, radioinmunoterapia (por ejemplo HuJ591-GS), inhibidor de HDAC (por ejemplo, ácido valproico, SB939, LBH589), hidroxiclorequina, inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), lactato de dovitinib, diindolilmetano, efavirenz, OGX-427, genisteína, IMC-3G3, bafetinib, CP-675,206, radioterapia, cirugía o una combinación de los mismos.
- Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de HNSCC, incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A8 como se describe en el presente documento (o un compuesto descrito en el documento en la Publicación No. WO2010/029082) y cetuximab (por ejemplo, erbitux, comercializado por BMS). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por



ejemplo, el Compuesto A8 o un compuesto relacionado con A8) es un modulador de PI3K, por ejemplo, un inhibidor de PI3K. En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, cetuximab) modula, por ejemplo, inhibe, EGFR. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica por tener, actividad o niveles elevados de PI3K o EGFR en comparación con una célula de control o un valor de referencia.

- 5 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de cáncer gástrico, por ejemplo, cáncer gástrico con MSI alta o EBV+, incluye, pero no se limita a, el Compuesto A8 como se describe en el presente documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2010/029082). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto A8 o un compuesto relacionado con A8) es un modulador de PI3K, por ejemplo, un inhibidor de PI3K. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica por tener, actividad o niveles elevados de PI3K en comparación con una célula de control o un valor de referencia.

- 15 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de cáncer gástrico, por ejemplo, cáncer gástrico con MSI alta y/o por inactivación de RNF43, incluye, pero no se limita a, el Compuesto A28 como se describe en el presente documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2010/101849). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto A28 o un compuesto relacionado con A28) es un modulador, por ejemplo, un inhibidor de porcupine. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica por tener, actividad o niveles elevados de porcupine en comparación con una célula de control o un valor de referencia.

- 25 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de un tumor estromal gastrointestinal (GIST), incluye, pero no se limita a, el Compuesto A16 como se describe en el presente documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO1999/003854). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto A16 o un compuesto relacionado con A16) es un modulador, por ejemplo, un inhibidor de una tirosina quinasa. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica por tener, actividad o niveles elevados de una tirosina quinasa en comparación con una célula de control o un valor de referencia.

- 30 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de NSCLC, por ejemplo, cáncer de células escamosas o adenocarcinoma, incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A17 como se describe en el presente documento (o un compuesto descrito en las Patentes de Estados Unidos No. 7,767,675 y 8,420,645) y el Compuesto A23 compuesto como se describe en el presente documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2003/077914). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A17 o un compuesto relacionado con A17) modula, por ejemplo, inhibe, c-MET. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A23 o un compuesto relacionado con A23) modula, por ejemplo, inhibe, Alk. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica por tener, actividad o niveles elevados de uno o ambos de c-MET o Alk en comparación con una célula de control o un valor de referencia. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica por tener, una mutación en EGFR.

- 40 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de un melanoma (por ejemplo, melanoma NRAS), incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A24 compuesto como se describe en el presente documento (o un compuesto descrito en las Patentes de Estados Unidos No. 8,415,355 y 8,685,980) y el Compuesto A34 como se describe en el presente documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2003/077914). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A24 o un compuesto relacionado con A24) modula, por ejemplo, inhibe, JAL y CDK4/6. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A34 o un compuesto relacionado con A34) modula, por ejemplo, inhibe, MEK. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica por tener, actividad o niveles elevados de uno o más de JAK, CDK4/6 y MEK en comparación con una célula de control o un valor de referencia.

- 50 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de un melanoma (por ejemplo, melanoma NRAS), incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A29 compuesto como se describe en el presente documento (o un compuesto descrito en las en la Publicación PCT No. WO2011/025927) y el Compuesto A34 como se describe en el presente documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2003/077914). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A29 o un compuesto relacionado con A29) modula, por ejemplo, inhibe, BRAF. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A34 o un compuesto relacionado con A34) modula, por ejemplo, inhibe, MEK. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica por tener, actividad o niveles elevados de uno o ambos de BRAF y MEK en comparación con una célula de control o un valor de referencia.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de un NSCLC de células escamosas, incluye, pero no se limita a, el Compuesto A5 como se describe en el presente documento (o un compuesto descrito en la Patente de Estados Unidos No. 8,552,002).

En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A5 o un compuesto relacionado con A5) modula, por ejemplo, inhibe, FGFR. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica por tener, actividad o niveles elevados de FGFR en comparación con una célula de control o un valor de referencia.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de un cáncer colorrectal, incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A29 como se describe en el presente documento (o un compuesto descrito en la Publicación No. WO2011/025927) y cetuximab (por ejemplo, erbitux, comercializado por BMS). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto A29 o un compuesto relacionado con A29) modula, por ejemplo, inhibe, BRAF. En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, cetuximab) modula, por ejemplo, inhibe, EGFR. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica por tener, actividad o niveles elevados de BRAF o EGFR en comparación con una célula de control o un valor de referencia.

Esta divulgación también proporciona un método para tratar el cáncer con el Compuesto A8, cetuximab y una molécula de anticuerpo PD-L1 (opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo TIM-3 o una molécula de anticuerpo LAG-3). En algunas realizaciones, el paciente es tratado primero con Compuesto A8 y cetuximab. Este tratamiento continúa durante una cantidad de tiempo, por ejemplo, una cantidad predeterminada de tiempo, por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 4, 6, 8, 10 o 12 meses. Luego, se administra la molécula de anticuerpo PD-L1 (opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo TIM-3 o una molécula de anticuerpo LAG-3). El anticuerpo PD-L1 se puede administrar opcionalmente en combinación con cetuximab.

En algunas realizaciones, el paciente se trata primero con todos los tres Compuesto A8, cetuximab y una molécula de anticuerpo PD-L1 (opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo TIM-3 o una molécula de anticuerpo LAG-3). Este tratamiento continúa durante una cantidad de tiempo, por ejemplo, una cantidad predeterminada de tiempo, por ejemplo, aproximadamente 6, 8, 10, o 12 meses. A continuación, el Compuesto A8 y/o cetuximab se pueden disminuir, de manera que la fase de mantenimiento implica el tratamiento con la molécula de anticuerpo PD-L1 (por ejemplo, como una monoterapia, o en combinación con una molécula de anticuerpo TIM-3 o una molécula de anticuerpo LAG3), pero no con el Compuesto A8 o cetuximab.

En otras realizaciones, los tres compuestos (Compuesto A8, cetuximab y una molécula de anticuerpo PD-L1, opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo TIM-3 o una molécula de anticuerpo LAG-3) se administran secuencialmente al inicio del tratamiento. Por ejemplo, el Compuesto A8 y cetuximab se pueden administrar primero, como se describió anteriormente. Luego, se agrega al régimen la molécula de anticuerpo PD-L1 (opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo TIM-3 o una molécula de anticuerpo LAG-3). Después, el Compuesto A8 y/o cetuximab pueden ser disminuidos como se describió anteriormente.

Dosis de ejemplo para los tres (o más) regímenes de agente son los siguientes. La molécula de anticuerpo PD-L1 se puede administrar, por ejemplo, a una dosis de aproximadamente entre 1 y 40 mg/kg, por ejemplo, entre 1 y 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente entre 5 y 25 mg/kg, aproximadamente entre 10 y 20 mg/kg, aproximadamente entre 1 y 5 mg/kg o aproximadamente 3 mg/kg. En algunas realizaciones, el Compuesto A8 se administra a una dosis de aproximadamente 200-300, de 300-400 o 200-400 mg. En algunas realizaciones, el cetuximab se administra a una dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> como una infusión intravenosa de 120 minutos, seguida de una dosis de 250 mg/m<sup>2</sup> infundida semanalmente durante 60 minutos. En algunas realizaciones, uno o más del Compuesto A8, cetuximab y la molécula de anticuerpo PD-L1 se administra a una dosis que es más baja que la dosis a la que dicho agente se administra típicamente como una monoterapia, por ejemplo, aproximadamente 0-10%, 10 -20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 80-90% o más baja que la dosis a la que dicho agente se administra típicamente como monoterapia. En algunas realizaciones, uno o más del Compuesto A8, cetuximab y la molécula de anticuerpo PD-L1 se administra a una dosis que es más baja que la dosis dicho agente mencionada en este párrafo, por ejemplo, aproximadamente 0-10%, 10 -20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 80-90% o más baja que la dosis de dicho agente mencionada en este párrafo. En ciertas realizaciones, la concentración del Compuesto A8 que se requiere para lograr la inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor cuando el Compuesto A8 se administra en combinación con uno o ambos de cetuximab y la molécula de anticuerpo PD-L1 que cuando el Compuesto A8 se administra individualmente. En ciertas realizaciones, la concentración de cetuximab que se requiere para lograr la inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor cuando el cetuximab se administra en combinación con uno o ambos del Compuesto A8 y la molécula de anticuerpo PD-L1 que cuando el Compuesto A8 se administra individualmente. En ciertas realizaciones, la concentración de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 que se requiere para lograr una inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor cuando la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra en combinación con uno o ambos de cetuximab y el Compuesto A8 que cuando la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra individualmente.

El presente documento también divulga un método de tratamiento de cáncer con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-1 o

molécula anti-TIM-3), y un agente anticancerosos dirigido, por ejemplo un agente que se dirige a una o más proteínas. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 (y opcionalmente otro(s) inmunomodulador(es)) se administran primero, y el agente anti-canceroso dirigido se administra en segundo lugar. La longitud de tiempo entre la administración de la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 y la administración del agente anti-canceroso dirigido puede ser, por ejemplo, 10, 20 o 30 minutos, o 1, 2, 4, 6 o 12 horas, o 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días, o cualquier período de tiempo dentro de este rango. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se administra repetidamente durante un período de tiempo (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días, o 1, 2, 4, 8, 12, 16 o 20 semanas, o cualquier período de tiempo dentro de este rango) antes de que el agente anti-canceroso dirigido sea administrado. En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 y el agente anti-canceroso dirigido se administran sustancialmente al mismo tiempo.

#### Enfermedades infecciosas

Otros métodos de la divulgación se usan para tratar pacientes que han estado expuestos a toxinas o patógenos particulares. De acuerdo con esto, la divulgación también proporciona un método de tratamiento de una enfermedad infecciosa en un sujeto que comprende administrar al sujeto una molécula de anticuerpo anti-PD-L1, de tal manera que el sujeto recibe tratamiento para la enfermedad infecciosa.

En el tratamiento de la infección (por ejemplo, aguda y/o crónica), la administración de las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 se puede combinar con tratamientos convencionales, además de o en lugar de estimular las defensas inmunitarias naturales del huésped ante la infección. Las defensas inmunitarias naturales del huésped ante la infección incluyen, pero no se limitan a, inflamación, fiebre, defensas del huésped mediadas por anticuerpos, defensas del huésped mediadas por linfocitos T, incluyendo células T citotóxicas y secreción de linfocinas (especialmente durante la infección viral), opsonización y lisis mediada por complementos (fagocitosis facilitada) y fagocitosis. La capacidad de las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 para reactivar células T disfuncionales sería útil para el tratamiento de infecciones crónicas, en particular aquellas en las que la inmunidad mediada por células es importante para la recuperación completa.

Similar a su aplicación en los tumores como se discutió anteriormente, el bloqueo de PD-L1 mediado por anticuerpos se puede usar solo, o como un adyuvante, en combinación con vacunas, para estimular la respuesta inmunitaria a patógenos, toxinas y antígenos propios. Ejemplos de patógenos para los cuales este enfoque terapéutico puede ser particularmente útil, incluyen patógenos para los cuales no existe actualmente ninguna vacuna eficaz o patógenos para los cuales las vacunas convencionales no son completamente eficaces. Estos incluyen, pero no se limitan a, VIH, Hepatitis (A, B, & C), Influenza, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*. El bloqueo PD-L1 es particularmente útil contra infecciones establecidas por agentes tales como el VIH, que presentan antígenos alterados en el curso de las infecciones. Estos nuevos epítopos son reconocidos como extraños en el momento de la administración de PD-L1 anti-humano, lo que provoca una fuerte respuesta de las células T que no es disminuida por señales negativas a través de PD-L1.

#### Virus

Para las infecciones resultantes de causas virales, las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 se pueden combinar mediante aplicación simultánea, antes o después de la aplicación de terapias estándar para el tratamiento de infecciones virales. Estas terapias estándar varían dependiendo del tipo de virus, aunque en casi todos los casos, la administración de suero humano que contiene anticuerpos (por ejemplo, IgA, IgG) específicos para el virus puede ser eficaz.

Algunos ejemplos de virus patógenos que causan infecciones tratables mediante estos métodos incluyen VIH, hepatitis (A, B, o C), virus herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la influenza, flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

En una realización, la infección es una la infección por influenza. La infección por influenza puede causar fiebre, tos, mialgia, dolor de cabeza y malestar general, síntomas que a menudo se producen en las epidemias estacionales. La influenza también se asocia a una serie de trastornos postinfecciosos, tales como encefalitis, miopericarditis, el síndrome de Goodpasture y el síndrome de Reye. La infección por influenza también suprime las defensas antibacterianas pulmonares normales, de manera que el paciente en proceso de recuperación de la influenza tiene un mayor riesgo de desarrollar neumonía bacteriana. Las proteínas superficiales virales de la influenza muestran una marcada variación antigénica, la cual es resultado de la mutación y recombinación. Por lo tanto, los linfocitos T citolíticos son el vehículo principal del huésped para la eliminación del virus después de la infección. La influenza se clasifica en tres tipos principales: A, B y C. La influenza A es única, pues infecta a los seres humanos y a muchos otros animales (por ejemplo cerdos, caballos, aves y focas), y es la principal causa de la influenza pandémica. Además, cuando una célula es infectada por dos cepas diferentes de influenza A, los genomas de ARN segmentados de dos tipos de virus parentales se mezclan durante la replicación para crear un replicante híbrido, lo que da lugar a nuevas cepas epidémicas. La influenza B no se replica en animales y, por lo tanto, tiene menos variación genética. La influenza C tiene un solo serotipo.

La mayoría de las terapias convencionales son paliativos de los síntomas resultantes de la infección, mientras que la respuesta inmune del huésped se encarga de eliminar la enfermedad. Sin embargo, ciertas cepas (por ejemplo, influenza A) pueden causar una enfermedad más grave y la muerte. La influenza A se puede tratar tanto clínica como profilácticamente mediante la administración de inhibidores de aminos cíclicas, amantadina y rimantadina, los cuales inhiben la replicación viral. Sin embargo, la utilidad clínica de estos fármacos es limitada debido a la relativamente alta incidencia de reacciones adversas, su espectro anti-viral reducido (influenza A solamente) y la propensión del virus a volverse resistente. La administración de anticuerpo IgG en suero a las principales proteínas superficiales de influenza, hemaglutinina y neuraminidasa puede prevenir la infección pulmonar, mientras que la IgA de mucosa se requiere para prevenir la infección del tracto respiratorio superior y la tráquea. El tratamiento actual más eficaz para la influenza es la vacunación con administración de virus inactivado con formalina o  $\beta$ -propiolactona.

En otra realización, la infección es una infección por hepatitis, por ejemplo, una infección por hepatitis B o C.

El virus de la hepatitis B (HB-V) es el patógeno en la sangre más infeccioso conocido. Es una causa importante de hepatitis aguda/crónica y carcinoma hepático, así como de la infección crónica de larga duración. Después de la infección, el virus se replica en los hepatocitos, los cuales también luego eliminan el antígeno de superficie HBsAg. La detección de niveles excesivos de HBsAg en suero se usa como método estándar para el diagnóstico de una infección de hepatitis B. Una infección aguda se puede resolver o se puede convertir en una infección crónica persistente. Los tratamientos actuales para VHB crónico incluyen interferón- $\alpha$ , el cual aumenta la expresión del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I en la superficie de los hepatocitos, facilitando de ese modo su reconocimiento por los linfocitos T citotóxicos. Adicionalmente, los análogos de nucleósidos de ganciclovir, famciclovir y lamivudina también han demostrado cierta eficacia en el tratamiento de la infección por el VHB en los ensayos clínicos. Los tratamientos adicionales para el VHB incluyen interferón- $\alpha$  pegilado, adenovir, entecavir y telbivudina. Si bien la inmunidad pasiva puede ser conferida a través de la administración parenteral de anticuerpos séricos anti-HBsAg, la vacunación con HBsAg inactivado o recombinante también confiere resistencia a la infección. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 se pueden combinar con tratamientos convencionales para infecciones por hepatitis B con el fin de obtener una ventaja terapéutica.

La infección por virus de hepatitis C (HC-V) puede conducir a una forma crónica de hepatitis, lo que resulta en cirrosis. Aunque los síntomas son similares a las infecciones producidas por la hepatitis B, en claro contraste con HB-V, los huéspedes infectados pueden ser asintomáticos durante 10-20 años. La molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede ser administrada como una monoterapia, o en combinación con el estándar de cuidado para la infección por hepatitis C. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede ser administrada con uno o más de Sovaldi (sofosbuvir) Olysio (Simeprevir), más ribavirina o interferón pegilado. Aunque regímenes que incluyen Incivek (telaprevir) o Victrelis (boceprevir) más ribavirina e interferón pegilado también han sido aprobados, se asocian con un aumento de los efectos secundarios y una duración más larga del tratamiento. Por lo tanto, no se consideran regímenes preferidos.

El tratamiento convencional para la infección por HC-V incluye la administración de una combinación de interferón- $\alpha$  y ribavirina. Una terapia potencialmente prometedora para la infección por HC-V es el inhibidor de la proteasa telaprevir (VX-960). Tratamientos adicionales incluyen: anticuerpo anti-PD-1 (MDX-1106, Medarex), bavituximab (un anticuerpo que une fosfatidilserina fosfolípido aniónico de manera dependiente a B2-glicoproteína I, Peregrine Pharmaceuticals), anticuerpo(s) E2 de proteínas de cubierta viral anti-HPV (por ejemplo, ATL 6865-Ab68 + AB65, XTL Pharmaceuticals) y Civacir® (inmunoglobulina humana anti-VHC policlonal). Los anticuerpos anti-PD-L1 de la divulgación se pueden combinar con uno o más de estos tratamientos para las infecciones por hepatitis C con el fin de obtener una ventaja terapéutica. Los inhibidores de proteasa, polimerasa y NS5A que se pueden usar en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 para tratar la infección por hepatitis C específicamente incluyen aquellos descritos en el documento US 2013/0045202.

En otra realización, la infección es un virus de sarampión. Después de una incubación durante 9-11 días, los huéspedes infectados con el virus del sarampión desarrollan fiebre, tos, coriza y conjuntivitis. En cuestión de 1-2 días, se produce una erupción maculopapular eritematosa, la cual se propaga rápidamente por todo el cuerpo. Debido a que la infección también suprime la inmunidad celular, el anfitrión está en mayor riesgo de desarrollar sobreinfecciones bacterianas, incluyendo otitis media, neumonía y encefalomiелitis postinfecciosa. La infección aguda se asocia con morbilidad y mortalidad significativas, especialmente en adolescentes desnutridos.

El tratamiento contra el sarampión incluye la administración pasiva de IgG humana agrupada, lo que puede prevenir la infección en sujetos no inmunes, incluso si se les da hasta una semana después de la exposición. Sin embargo, la inmunización previa con virus vivos atenuados es el tratamiento más eficaz y previene la enfermedad en más de 95% de los inmunizados. Como existe solo un serotipo de este virus, una sola inmunización o infección típicamente resulta en la protección contra la infección posterior durante toda la vida.

En una pequeña proporción de los huéspedes infectados, el sarampión puede convertirse en SSPE, que es un trastorno neurológico progresivo crónico resultante de una infección persistente del sistema nervioso central. La SSPE es causada por variantes clonales de virus del sarampión con defectos que interfieren con el ensamblaje y la gemación del virión. Para estos pacientes, es deseable la reactivación de células T con moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 para facilitar la eliminación del virus.

En otra realización, la infección es un VIH. El VIH ataca la células CD4<sup>+</sup>, incluyendo los linfocitos T, los monocitos-macrófagos, las células dendríticas foliculares y las células de Langerhans, y se agotan las células colaboradoras/inductoras CD4<sup>+</sup>. Como resultado, el huésped adquiere un defecto severo en la inmunidad mediada por células. La infección con VIH resulta en SIDA en al menos el 50% de los individuos, y se transmite a través del contacto sexual, la administración de sangre o productos sanguíneos infectados, la inseminación artificial con semen infectado, la exposición a agujas o jeringas que contienen sangre y la transmisión de una madre infectada a su bebé durante el parto.

Un huésped infectado con VIH puede ser asintomático o puede desarrollar una enfermedad aguda que se asemeja a la mononucleosis, con fiebre, dolor de cabeza, dolor de garganta, malestar general y erupción cutánea. Los síntomas pueden evolucionar y convertirse en disfunción inmunitaria progresiva, incluyendo fiebre persistente, sudores nocturnos, pérdida de peso, diarrea inexplicable, eczema, psoriasis, dermatitis seborreica, herpes zóster, candidiasis oral y leucoplasia vellosa oral. Las infecciones oportunistas causadas por una gran cantidad de parásitos son comunes en pacientes cuyas infecciones se convierten en SIDA.

Los tratamientos para el VIH incluyen terapias antivirales, incluyendo análogos de nucleósidos, zidovudina (AZT), ya sea sola o en combinación con didanosina o zalcitabina, didesoxiinosina, didesoxicitidina, lamivudina, estavudina; inhibidores transcriptasa inversa tales como delavirdina, nevirapina, lovirida, e inhibidores de proteinasa tales como saquinavir, ritonavir, indinavir y nelfinavir. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 se pueden combinar con tratamientos convencionales para infecciones por VIH con el fin de obtener una ventaja terapéutica.

En otra realización, la infección es un citomegalovirus (CMV). La infección por CMV a menudo se asocia con infecciones persistentes, latentes y recurrentes. El CMV infecta y permanece latente en monocitos y células progenitoras de granulocitos-monocitos. Los síntomas clínicos del CMV incluyen síntomas similares a los de la mononucleosis (*es decir*, fiebre, ganglios inflamados, malestar general), y una tendencia a desarrollar erupciones cutáneas alérgicas a los antibióticos. El virus se transmite por contacto directo. El virus se elimina en la orina, la saliva, el semen y en menor medida en otros fluidos corporales. La transmisión también puede ocurrir de una madre infectada a su feto o recién nacido, o por transfusión de sangre y trasplantes de órganos. La infección por CMV resulta en el deterioro general de la inmunidad celular, que se caracteriza por respuestas blastogénicas deterioradas a mitógenos no específicos y antígenos de CMV específicos, capacidad citotóxica disminuida y elevación del número de linfocitos CD8 de linfocitos CD4<sup>+</sup>.

Los tratamientos de la infección por CMV incluyen los antivirales ganciclovir, foscarnet y cidovir, pero estos fármacos normalmente solo se prescriben en pacientes inmunocomprometidos. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 se pueden combinar con tratamientos convencionales para infecciones por citomegalovirus con el fin de obtener una ventaja terapéutica.

En otra realización, la infección es virus de Epstein-Barr (EBV). El EBV puede establecer infecciones persistentes y latentes, y ataca principalmente las células B. La infección por EBV resulta en la condición clínica mononucleosis infecciosa, que incluye fiebre, dolor de garganta, a menudo con exudado, linfadenopatía y esplenomegalia generalizadas. La hepatitis también está presente, lo que puede convertirse en ictericia.

Aunque los tratamientos típicos para las infecciones por EBV son paliativos de los síntomas, EBV se asocia con el desarrollo de ciertos cánceres tales como el linfoma de Burkitt y el cáncer nasofaríngeo. Por lo tanto, la eliminación de la infección viral antes de que se presenten estas complicaciones sería de gran beneficio. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 se pueden combinar con tratamientos convencionales para infecciones por virus de Epstein-Barr con el fin de obtener una ventaja terapéutica.

En otra realización, la infección es virus del herpes simple (HSV). El HSV se transmite por contacto directo con un huésped infectado. Una infección directa puede ser asintomática, pero por lo general produce ampollas que contienen partículas infecciosas. La enfermedad se manifiesta como ciclos de periodos activos de enfermedad, en los que las lesiones aparecen y desaparecen a medida que el virus infecta de manera latente el ganglio del nervio para brotes posteriores. Las lesiones pueden presentarse en la cara, los genitales, los ojos y/o las manos. En algunos casos, una infección también puede causar encefalitis.

Los tratamientos para infecciones herpéticas están dirigidos principalmente a resolver los brotes sintomáticos, e incluyen medicamentos antivirales sistémicos, tales como: aciclovir (por ejemplo, Zovirax®), valaciclovir, famciclovir, penciclovir y medicamentos tópicos como docosanol (Abreva®), tromantadina y zilactin. La eliminación de las infecciones latentes por herpes sería de gran beneficio clínico. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 se pueden combinar con tratamientos convencionales para infecciones por virus herpes con el fin de obtener una ventaja terapéutica.

En otra realización, la infección es virus linfotrópico-T humano (HTLV-1, HTLV-2). El HTLV se transmite a través del contacto sexual, la lactancia o la exposición a sangre contaminada. El virus activa un subconjunto de células T<sub>H</sub> llamadas células Th1, lo cual genera su sobreproliferación y la sobreproducción de citoquinas relacionadas con Th1 (por ejemplo, IFN-γ y TNF-α). A su vez, esto da lugar a una supresión de los linfocitos Th2 y a la reducción de la producción de citoquinas Th2 (por ejemplo, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13), lo que causa una reducción en la capacidad de

un huésped infectado para montar una respuesta inmunitaria adecuada a los organismos invasores que requieren una respuesta dependiente de Th2 para ser eliminados (por ejemplo, infecciones parasitarias, producción de mucosa y anticuerpos humorales).

5 Las infecciones por HTLV conducen a infecciones oportunistas que resultan en bronquiectasia, dermatitis y sobreinfecciones con *Staphylococcus* spp. y *Strongyloides* spp., lo que causa la muerte por sepsis polimicrobiana. La infección por HTLV también puede conducir directamente a leucemia/linfoma de células T adultas y a enfermedad desmielinizante progresiva de la neurona motora superior, conocida como HAM/TSP. La eliminación de las infecciones latentes por HTLV sería de gran beneficio clínico. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 se pueden combinar con tratamientos convencionales para infecciones por HTLV con el fin de obtener una ventaja terapéutica.

10 En otra realización, la infección es el virus del papiloma humano (VPH). El VPH afecta principalmente a los queratinocitos y se presenta en dos formas: cutánea y genital. Se cree que la transmisión se produce mediante contacto directo y/o actividad sexual. Tanto la infección por VPH cutánea como la infección por VPH genital pueden dar lugar a verrugas e infecciones latentes, y algunas veces a infecciones recurrentes, las cuales son controladas por la inmunidad del huésped que controla los síntomas y bloquea la aparición de las verrugas, pero deja en el huésped la capacidad de transmitir la infección a otros.

15 La infección por VPH también puede causar ciertos tipos de cáncer, como el cáncer cervical, anal, vulvar, de pene y orofaríngeo. No existe una cura conocida para la infección por VPH, pero el tratamiento actual consiste en la aplicación tópica de imiquimod, que estimula el sistema inmune para atacar la zona afectada. La eliminación de las infecciones latentes por HPV sería de gran beneficio clínico. Los anticuerpos anti-PD-L1 de la divulgación se pueden combinar con tratamientos convencionales para las infecciones por VPH con el fin de obtener una ventaja terapéutica.

#### Infecciones bacterianas

25 Algunos ejemplos de bacterias patógenas que causan infecciones que pueden ser tratadas usando los métodos de la divulgación incluyen sífilis, *clamidia*, *bacterias rickettsias*, *micobacterias*, *estafilococos*, *estreptococos*, *pneumococos*, *meningococos* y *gonococos*, *klebsiella*, *proteus*, *serratia*, *pseudomonas*, *legionella*, *difteria*, *salmonela*, *bacilos*, *cólera*, *tétano*, *botulismo*, *ántrax*, *peste*, *leptospirosis*, y *bacteria de la enfermedad de Lyme*. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 se pueden usar en combinación con modalidades de tratamiento existentes para la infecciones anteriormente mencionadas. Por ejemplo, los tratamientos para la sífilis incluyen penicilina (por ejemplo, penicilina G.), tetraciclina, doxiciclina, ceftriaxona y azitromicina.

30 La enfermedad de Lyme, causada por *Borrelia burgdorferi* se transmite a los humanos a través de las picaduras de garrapatas. La enfermedad se manifiesta inicialmente como una erupción localizada, seguida de síntomas parecidos a los de la gripe, incluyendo malestar general, fiebre, dolor de cabeza, rigidez en el cuello y artralgias. Manifestaciones posteriores pueden incluir artritis migratoria y poliarticular, afectación neurológica y cardíaca con parálisis de los nervios craneales y radiculopatía, miocarditis y arritmias. Algunos casos de la enfermedad de Lyme se vuelven persistentes, lo que resulta en un daño irreversible análogo a la sífilis terciaria. La terapia actual para la enfermedad de Lyme incluye principalmente la administración de antibióticos. Cepas resistentes a los antibióticos pueden ser tratadas con hidroxiquina o metotrexato. Los pacientes refractarios a los antibióticos con dolor neuropático pueden ser tratados con gabapentina. La minociclina puede ser útil en la enfermedad de Lyme tardía/crónica con manifestaciones neurológicas inflamatorias u otras.

40 Otras formas de borreliosis, tales como aquellas que resultan de *B. recurrentis*, *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parikeri*, *B. hispanica*, *B. duttonii* y *B. persica*, así como la leptospirosis (por ejemplo, *L. interrogans*), por lo general se resuelven espontáneamente a menos que los títulos sanguíneos alcancen concentraciones que causen obstrucción intrahepática.

#### Hongos y parásitos

45 Algunos ejemplos de hongos patógenos que causan infecciones que se pueden tratar usando los métodos de la divulgación incluyen *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), Género *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* y *Histoplasma capsulatum*.

50 Algunos ejemplos de parásitos patógenos que causan infecciones que se pueden tratar usando los métodos descritos en el presente documento incluyen *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* y *Nippostrongylus brasiliensis*.

#### Terapias de combinación adicionales

55 El presente documento proporciona combinaciones de moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 con uno o más segundos agentes terapéuticos. Muchas de las combinaciones en esta sección son útiles en el tratamiento del cáncer, pero también se describen otras indicaciones. Esta sección se enfoca en combinaciones de moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores (por ejemplo, una molécula de anticuerpo

anti-TIM-3, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 o una molécula de anticuerpo anti-PD-L1), con uno o más de los agentes descritos en la Tabla 6. En las combinaciones presentadas a continuación en el presente documento, en una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende (i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada entre SEQ ID NO.: 1, SEQ ID NO.: 4 o SEQ ID NO.: 195; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO.: 2 o SEQ ID NO.: 5; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 3; y (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO.: 9 o SEQ ID NO.: 12; una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO.: 10 o SEQ ID NO.: 13; y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO.: 11 o SEQ ID NO.: 14.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de PKC, sotrastaurina (Compuesto A1), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2005/039549 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de PKC es sotrastaurina (Compuesto A1) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2005/039549. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con sotrastaurina (Compuesto A1), o con un compuesto como se describe en la publicación PCT No. WO 2005/039549, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un melanoma, un linfoma no Hodgkin, una enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante, un trastorno oftálmico o psoriasis.

En ciertas realizaciones, Sotrastaurina (Compuesto A1) se administra a una dosis de aproximadamente entre 20 y 600 mg, por ejemplo, entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 450 mg, entre aproximadamente 100 mg y 400 mg, entre aproximadamente 150 mg y 350 mg o entre aproximadamente 200 mg y 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg o 600 mg. El programa de dosificación puede variar entre por ejemplo, cada día de por medio o diariamente, dos o tres veces al día.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de BCR-ABL, TASIGNA (Compuesto A2), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2004/005281 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de BCR-ABL es TASIGNA o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. 2004/005281. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa en combinación con TASIGNA (Compuesto A2), o con un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2004/005281, para tratar un trastorno tal como una leucemia linfocítica, enfermedad de Parkinson, un cáncer neurológico, un melanoma, un cáncer del sistema digestivo/gastrointestinal, un cáncer colorrectal, una leucemia mieloide, una leucemia mielógena crónica (LMC), un cáncer de cabeza y cuello o hipertensión pulmonar.

En una realización, el inhibidor de BCR-ABL o TASIGNA se administra a una dosis de aproximadamente 300 mg (por ejemplo, dos veces al día, por ejemplo, para Ph+ CML-CP diagnosticado recientemente), o de aproximadamente 400 mg, por ejemplo, dos veces al día, por ejemplo, para Ph+ CML-CP y CML-AP resistente o intolerante). Un inhibidor de BCR-ABL o un Compuesto A2 se administra a una dosis de 300-400 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de HSP90, tal como 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)isoxazol-3-carboxamida (Compuesto A3), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/060937 o WO 2004/072051, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de HSP90 es 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)isoxazol-3-carboxamida (Compuesto A3), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/060937 o WO 2004/072051. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)isoxazol-3-carboxamida (Compuesto A3), o con un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2010/060937 o WO 2004/072051, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un mieloma múltiple, un cáncer de pulmón no microcítico, un linfoma, un cáncer gástrico, un cáncer de mama, un cáncer del sistema digestivo/gastrointestinal, un cáncer pancreático, un cáncer colorrectal, un tumor sólido o un trastorno hematopoyético.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de PI3K y/o mTOR, dactolisib (Compuesto A4) o 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2006/122806, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de PI3K y/o mTOR es Dactolisib (Compuesto A4) o 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2006/122806. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con Dactolisib (Compuesto A4), PI3K y/o mTOR, Dactolisib (Compuesto A4) o 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41)), o con un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2006/122806, para tratar un trastorno

tal como un cáncer, un cáncer de próstata, una leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica), un cáncer de mama, un cáncer de cerebro, un cáncer de vejiga, un cáncer pancreático, un cáncer renal, un tumor sólido, un cáncer del sistema digestivo/gastrointestinal o un cáncer de hígado.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de FGFR, 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilurea (Compuesto A5), o con un compuesto divulgado en la Patente de Estados Unidos 8,552,002, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de FGFR es 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilurea (Compuesto A5) o un compuesto divulgado en la Patente de Estados Unidos 8,552,002. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con el Compuesto A5, o con un compuesto como se describe en el documento US 8,552,002, para tratar un trastorno tal como un cáncer del sistema digestivo/gastrointestinal, un cáncer hematológico o un tumor sólido.

En una realización, el inhibidor de FGFR o 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilurea (Compuesto A5) se administra a una dosis de aproximadamente 100-125 mg (por ejemplo, diariamente), por ejemplo, de aproximadamente 100 mg o aproximadamente 125 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de PI3K, buparlisib (Compuesto A6), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/084786, para el tratamiento de un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de PI3K es buparlisib (Compuesto A6) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/084786. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con buparlisib (Compuesto A6), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/084786, para tratar un trastorno tal como un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón, (por ejemplo, un cáncer de páncreas, un cáncer endocrino, una leucemia, un cáncer de ovario, un melanoma, un cáncer de vejiga, un cáncer de mama, un cáncer del sistema reproductivo femenino, un cáncer del sistema digestivo/gastrointestinal, un cáncer colorrectal, un glioblastoma multiforme, un tumor sólido, un linfoma no Hodgkin, un trastorno hematopoyético o un cáncer de cabeza y cuello).

En una realización, el inhibidor de PI3K o *buparlisib* (Compuesto A6) se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg (por ejemplo, diariamente).

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de FGFR, 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2009/141386 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de FGFR es 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2009/141386. En una realización, el inhibidor de FGFR es 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7). En una realización, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa en combinación con 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2009/141386, para tratar un trastorno tal como un cáncer caracterizado por angiogénesis, un cáncer del sistema digestivo/gastrointestinal o un cáncer hematológico.

En una realización, el inhibidor de FGFR o 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7) se administra a una dosis de, por ejemplo, entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 5 g, más preferiblemente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1,5 g por persona por día, opcionalmente dividida en 1 a 3 dosis únicas que pueden, por ejemplo, ser del mismo tamaño.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de PI3K, (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto A8) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2010/029082 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente memoria. En una realización, el inhibidor de PI3K es (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto A8) o un compuesto divulgado la Publicación PCT No. WO 2010/029082. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto A8) o un compuesto divulgado la Publicación PCT No. WO 2010/029082, para tratar un trastorno tal como un cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico (CPNMP)), un cáncer de próstata, un cáncer endocrino, un cáncer de ovario, un melanoma, un cáncer de vejiga, un cáncer del sistema reproductivo femenino, un cáncer colorrectal, glioblastoma multiforme (GBM), un cáncer gástrico, un cáncer de mama, un cáncer pancreático, un cáncer del sistema



digestivo/gastrointestinal, un tumor sólido, leucemia, linfoma no Hodgkin; o un trastorno hematopoyético, y un cáncer de cabeza y cuello.

En una realización, el inhibidor de PI3K o (S)-N1-(4-,metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto A8) se administra a una dosis de aproximadamente 150-300, 200-300, 200-400 o 300-400 mg (por ejemplo, por día), por ejemplo, aproximadamente 200, 300 o 400 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de citocromo P450 (por ejemplo, un inhibidor de CYP17) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/149755, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de citocromo P450 (por ejemplo, el inhibidor de CYP17) es un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/149755. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/149755 para tratar un cáncer de próstata.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de HDM2, (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-meil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (Compuesto A10) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/076786 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento). En una realización, el inhibidor de HDM2 es (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-meil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (Compuesto A10) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/076786. En una realización, la molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-meil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (Compuesto A10) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/076786 para tratar un trastorno tal como un tumor sólido.

En una realización, el inhibidor de HDM2 (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-meil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (Compuesto A10) se administra a una dosis de aproximadamente entre 400 y 700 mg, por ejemplo, administrada tres veces por semana, 2 semanas sí y una semana no. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 400, 500, 600 o 700 mg; aproximadamente 400-500, 500-600 o 600-700 mg, por ejemplo, administrada tres veces por semana.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un agente quelante de hierro, deferasirox (también conocido como EXJADE; Compuesto A11), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 1997/049395 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el agente quelante de hierro es deferasirox o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 1997/049395. En una realización, el agente quelante de hierro es Deferasirox (Compuesto A11). En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con deferasirox (Compuesto A11), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 1997/049395, para tratar la sobrecarga de hierro, la hemocromatosis o la mielodisplasia.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de aromataza, letrozol (también conocido como FEMARA; Compuesto A12), o con un compuesto divulgado en US 4.978.672 para el tratamiento de un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de aromataza es letrozol (Compuesto A12) o un compuesto divulgado en la Patente US 4,978,672. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con letrozol (Compuesto A12), o con un compuesto divulgado en la patente US 4,978,672, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un leiomioma, un cáncer de endometrio, un cáncer de mama, un cáncer del sistema reproductivo femenino o una deficiencia hormonal.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de PI3K, por ejemplo, un inhibidor de pan-PI3K, (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto A13) o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/124826 para el tratamiento de un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de PI3K es (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto A13) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/124826. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto A13), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/124826, para tratar un trastorno tal como un cáncer o un tumor sólido avanzado.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de p53 y/o una interacción de p53/Mdm2, (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (Compuesto A14), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/111105 para el tratamiento de un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de p53 y/o una interacción de p53/Mdm2 es (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (Compuesto A14) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/111105. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa en combinación con (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (Compuesto A14) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/111105 para tratar un trastorno tal como un cáncer o un sarcoma de tejidos blandos.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de la tirosina quinasa CSF-1R, 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxyciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A15), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2005/073224 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una realización, el inhibidor de tirosina quinasa CSF-1R es 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxyciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A15) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2005/073224. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxyciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A15) o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2005/073224, para tratar un trastorno como un cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inductor de la apoptosis y/o un inhibidor de la angiogénesis, tal como el mesilato de imatinib (también conocido como GLEEVEC; Compuesto A16) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO1999/003854 para el tratamiento de un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inductor de la apoptosis y/o inhibidor de la angiogénesis es el mesilato de imatinib (Compuesto A16) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO1999/003854. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con mesilato de imatinib (Compuesto A16), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO1999/003854, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un mieloma múltiple, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón no microcítico, un linfoma, un cáncer gástrico, un melanoma, un cáncer de mama, un cáncer pancreático, un cáncer del sistema digestivo/gastrointestinal, un cáncer colorrectal, un glioblastoma multiforme, un cáncer de hígado, un cáncer de cabeza y cuello, asma, esclerosis múltiple, alergia, demencia de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica o artritis reumatoide.

En ciertas realizaciones, el imatinib mesilato (Compuesto A16) se administra a una dosis de aproximadamente entre 100 y 1000 mg, por ejemplo, aproximadamente entre 200 mg y 800 mg, aproximadamente entre 300 mg y 700 mg, o aproximadamente entre 400 mg y 600 mg, por ejemplo, aproximadamente 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg o 700 mg. El programa de dosificación puede variar entre por ejemplo, cada día de por medio o diariamente, dos o tres veces al día. En una realización, el mesilato de imatinib se administra a una dosis oral de aproximadamente entre 100 mg y 600 mg diarios, por ejemplo, aproximadamente 100 mg, 200 mg, 260 mg, 300 mg, 400 mg o 600 mg diarios.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de JAK, 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal diclorhidrato del mismo, o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de JAK es 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal diclorhidrato del mismo, o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2007/070514. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal diclorhidrato del mismo, o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2007/070514, para tratar un trastorno tal como un tumor sólido, por ejemplo, un cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)), glioblastoma multiforme (GBM), un cáncer renal, un cáncer de hígado, un cáncer gástrico, cáncer colorrectal, leucemia mieloide, cáncer hematológico, enfermedad autoinmune, linfoma no Hodgkin o trombocitemia. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica por tener, una mutación c-MET (por ejemplo, una mutación c-MET o una amplificación c-MET).

En ciertas realizaciones, el Compuesto A17 se administra a una dosis de aproximadamente entre 100 y 1000 mg, por ejemplo, aproximadamente entre 200 mg y 900 mg, aproximadamente entre 300 mg y 800 mg, o aproximadamente entre 400 mg y 700 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, 400 mg, 500 mg o 600 mg. El programa de dosificación puede variar entre por ejemplo, cada día de por medio o diariamente, dos o tres veces al día. En una realización, el Compuesto A17 se administra a una dosis oral de aproximadamente entre 400 y 600 mg dos veces al día.

En una realización, el inhibidor de JAK o un 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal diclorhidrato del mismo, se administra en una dosis de aproximadamente de 400-600 mg (por ejemplo, diarios), por ejemplo, aproximadamente 400, 50, o 600 mg, o aproximadamente 400-500 o 500-600 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de JAK, ruxolitinib fosfato (también conocido como Jakafi; Compuesto A18), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente memoria. En una realización, el inhibidor de JAK es ruxolitinib fosfato (Compuesto A18) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se utiliza en combinación con ruxolitinib fosfato (Compuesto A18), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514, para tratar un trastorno tal como un cáncer de próstata, una leucemia linfocítica, un mieloma múltiple, un linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin), un cáncer de pulmón, una leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide, leucemia linfocítica), caquexia, un cáncer de mama, un cáncer de páncreas, artritis reumatoide, psoriasis, un cáncer colorrectal, una leucemia mieloide, un cáncer hematológico, una enfermedad autoinmune, un linfoma no Hodgkin o trombocitemia. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica por tener, una mutación JAK. En algunas realizaciones, la mutación JAK es una mutación JAK2 V617F.

En una realización, el inhibidor de JAK o ruxolitinib fosfato (Compuesto A18) se administra a una dosis de aproximadamente 15-25 mg, por ejemplo, dos veces al día. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 15, 20 o 25 mg, o aproximadamente de 15-20 o de 20-25 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de deacetilasa (DAC), panobinostat (Compuesto A19), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/072493 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de DAC es panobinostat (Compuesto A19) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/072493. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se utiliza en combinación con panobinostat (Compuesto A19), un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/072493, para tratar un trastorno tal como un cáncer de pulmón microcítico, un cáncer del sistema respiratorio/torácico, un cáncer de próstata, un mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, un cáncer óseo, un cáncer de pulmón no microcítico, un cáncer endocrino, un linfoma, un cáncer neurológico, una leucemia, VIH/SIDA, un trastorno inmunitario, rechazo de trasplante, un cáncer gástrico, un melanoma, un cáncer de mama, un cáncer pancreático, un cáncer colorrectal, un cáncer renal, un glioblastoma multiforme, una leucemia mieloide, un cáncer hematológico, un cáncer renal, un linfoma no Hodgkin, un cáncer de cabeza y cuello, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin) o leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide), trastornos de hematopoyesis o un cáncer de hígado.

En una realización, el inhibidor de DAC o panobinostat (Compuesto A19) se administra a una dosis de aproximadamente 20 mg (por ejemplo, diariamente).

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de uno o más de citocromo P450 (por ejemplo, 11B2), aldosterona o angiogénesis, osilodrostat (Compuesto A20), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2007/024945 para el tratamiento de un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de uno o más de citocromo P450 (por ejemplo, 11B2), aldosterona o angiogénesis es osilodrostat (Compuesto A20) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2007/024945. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con osilodrostat (Compuesto A20), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2007/024945, para tratar un trastorno como el síndrome de Cushing, la hipertensión o la insuficiencia cardíaca.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de IAP, (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4(4-fluorobencil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (A21 Compuesto) o un compuesto divulgado en US 8,552,003 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento). En una realización, el inhibidor de IAP es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4(4-fluorobencil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (A21 Compuesto) o un compuesto divulgado en US 8,552,003. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4(4-fluorobencil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (A21 Compuesto), o con un compuesto divulgado en la patente US 8,552,003, para tratar un trastorno tal como un mieloma múltiple, un cáncer de mama, un cáncer de ovario, un cáncer pancreático o un trastorno de la hematopoyesis.

En una realización, el inhibidor de IAP o (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4(4-fluorobencil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (A21 Compuesto) o un compuesto divulgado en US 8,552,003 se administra a una

dosis de aproximadamente 1800 mg, por ejemplo, una vez por semana. En una realización, el Compuesto A21 se administra a una dosis (por ejemplo, dosis oral) de aproximadamente entre 10 y 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente entre 20 y 2400 mg, aproximadamente entre 50 y 1800 mg, aproximadamente entre 100 y 1500 mg, aproximadamente entre 200 y 1.200 mg, aproximadamente entre 300 y 900 mg, por ejemplo, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1.200 mg, aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 1.800 mg, aproximadamente 2.100 mg o aproximadamente 2.400 mg. En una realización, el Compuesto A21 se administra una vez a la semana o una vez cada dos semanas.

En una realización, en una terapia de combinación, el Compuesto A21 se administra por vía oral. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días, por ejemplo, tres días, después de administrar el Compuesto A21, por ejemplo, por vía oral. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días, por ejemplo, tres días, antes de administrar el Compuesto A21, por ejemplo, por vía oral. En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, en el mismo día en que se administra el Compuesto A21, por ejemplo, por vía oral.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor Smoothed (SMO), sonidegib fosfato (Compuesto A22), (R)-2-(5-(4-(6-bencil-4,5-dimetilpiridazin-3-il)-2-metil-piperazin-1-il)pirazin-2-il)propan-2-ol (Compuesto A25) (Compuesto A25), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201 o WO 2010/007120 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de SMO es sonidegib fosfato (Compuesto A22), (R)-2-(5-(4-(6-bencil-4,5-dimetilpiridazin-3-il)-2-metil-piperazin-1-il)pirazin-2-il)propan-2-ol (Compuesto A25) (Compuesto A25), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201 o WO 2010/007120. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con fosfato de sonidegib (Compuesto A22), (R)-2-(5-(4-(6-bencil-4,5-dimetilpiridazin-3-il)-2-metil-piperazin-1-il)pirazin-2-il)propan-2-ol (Compuesto A25), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201 o WO 2010/007120 para tratar un trastorno tal como un cáncer, un meduloblastoma, un cáncer de pulmón microcítico, un cáncer de próstata, un carcinoma de células basales, un cáncer de páncreas o una inflamación.

En ciertas realizaciones, Sonidegib fosfato (Compuesto A22) se administra a una dosis de aproximadamente entre 20 y 500 mg, por ejemplo, aproximadamente entre 40 mg y 400 mg, aproximadamente entre 50 mg y 300 mg, o aproximadamente entre 100 mg y 200 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg o 300 mg. El programa de dosificación puede variar entre por ejemplo, cada día de por medio o diariamente, dos o tres veces al día.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de ALK, ceritinib (también conocido como ZYKADIA; Compuesto A23), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente memoria. En una realización, el inhibidor de ALK es ceritinib (Compuesto A23) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con ceritinib (Compuesto A23), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201, para tratar un trastorno como cáncer de pulmón no microcítico o tumores sólidos, por ejemplo, un cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)), un linfoma (por ejemplo, un linfoma anaplásico de células grandes o linfoma no Hodgkin), un tumor miofibroblástico inflamatorio (IMT) o un neuroblastoma. En algunas realizaciones, el NSCLC es un NSCLC en etapa IIIB o IV, o un NSCLC localmente avanzado o metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón, linfoma, tumor miofibroblástico inflamatorio o neuroblastoma) tiene, o se identifica por tener, un reordenamiento o translocación de ALK, por ejemplo, una fusión ALK. En una realización, la fusión ALK es una fusión EML4-ALK, por ejemplo, una fusión EML4-ALK descrita en el presente documento. En otra realización, la fusión ALK es una fusión ALK-ROS1. En ciertas realizaciones, el cáncer ha avanzado en, o es resistente o tolerante, un inhibidor de ROS1, o un inhibidor de ALK, por ejemplo, un inhibidor de ALK diferente al Compuesto A23. En algunas realizaciones, el cáncer ha avanzado en, o es resistente o tolerante a, crizotinib. En una realización, el sujeto es un paciente que no ha recibido tratamiento con un inhibidor de ALK, por ejemplo, un paciente humano. En otra realización, el sujeto es un paciente, por ejemplo, un paciente humano, que ha sido tratado previamente con un inhibidor de ALK. En otra realización, el sujeto es un paciente, por ejemplo, un paciente humano, que ha sido tratado previamente con el Compuesto A23.

En una realización, el Compuesto A23 y la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en el presente documento, se administran a un paciente que no ha recibido tratamiento con un inhibidor de ALK. En otra realización, el Compuesto A23 y la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en el presente documento, se administran a un paciente que ha sido tratado previamente con un inhibidor de ALK. En aún otra realización, el Compuesto A23 y la molécula de

anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en el presente documento, se administran a un paciente que ha sido tratado previamente con el Compuesto A23.

En una realización, el inhibidor de Alk o ceritinib (Compuesto A23) se administra a una dosis de aproximadamente 750 mg, por ejemplo, una vez al día.

- 5 En ciertas realizaciones, el Compuesto A23 se administra a una dosis de aproximadamente entre 100 y 1000 mg, por ejemplo, aproximadamente entre 150 mg y 900 mg, aproximadamente entre 200 mg y 800 mg, aproximadamente entre 300 mg y 700 mg, o aproximadamente entre 400 mg y 600 mg, por ejemplo, aproximadamente 150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg o 750 mg. En cierta realización, el Compuesto A23 se administra a una dosis oral de aproximadamente 750 mg o menos, por ejemplo, aproximadamente 600 mg o menos, por ejemplo, aproximadamente 450 mg o menos.
- 10 En ciertas realizaciones, el Compuesto A23 se administra con alimentos. En otras realizaciones, la dosis se administra en condiciones de ayuno. El programa de dosificación puede variar entre por ejemplo, cada día de por medio o diariamente, dos o tres veces al día. En una realización, el Compuesto A23 se administra diariamente. En una realización, el Compuesto A23 se administra a una dosis oral de aproximadamente entre 150 mg y 750 mg al día, ya sea con alimentos o en condiciones de ayuno. En una realización, el Compuesto A23 se administra a una dosis oral de aproximadamente 750 mg diarios, en condiciones de ayuno. En una realización, el Compuesto A23 se administra a una dosis oral de aproximadamente 750 mg diarios, a través de cápsula o tableta. En otra realización, el Compuesto A23 se administra a una dosis oral de aproximadamente 600 mg diarios, a través de cápsula o tableta. En una realización, el Compuesto A23 se administra a una dosis oral de aproximadamente 450 mg diarios, a través de cápsula o tableta.

- 20 En una realización, el Compuesto A23 se administra a una dosis de aproximadamente 450 mg y nivolumab se administra a una dosis de aproximadamente 3 mg/kg. En otra realización, la dosis de Compuesto A23 es 600 mg y la dosis nivolumab es 3 mg/kg. En una realización, el Compuesto A23 se administra con una comida baja en grasa.

- En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de JAK y/o CDK4/6, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A24), o con un compuesto divulgado en la patente US 8,415,355 o la patente US 8,685,980 para el tratamiento de un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de JAK y/o CDK4/6 es 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A24) o un compuesto divulgado en la patente US 8,415,355 o la patente US 8,685,980. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A24), o con un compuesto divulgado en US 8,415,355 o US 8,685,980, para tratar un trastorno tal como un linfoma, un cáncer neurológico, un melanoma, un cáncer de mama o un tumor sólido, por ejemplo, un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)).

- 35 En realización, el inhibidor de JAK y/o CDK4/6 es 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A24) se administra a una dosis de aproximadamente 200-600 mg, por ejemplo, diariamente. En una realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 200, 300, 400, 500 o 600 mg, o de aproximadamente 200-300, 300-400, 400-500 o 500-600 mg.

- En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de un receptor de prolactina (PRLR), una molécula de anticuerpo monoclonal humano (Compuesto A26) tal como se divulga en la Patente de Estados Unidos No. 7,867,493, para el tratamiento de un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de PRLR es un anticuerpo monoclonal humano (Compuesto A26) divulgado en US 7,867,493. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con la molécula de anticuerpo monoclonal humano (Compuesto A26) divulgada en la patente US 7,867,493 para el tratamiento de un trastorno como un cáncer, un cáncer de próstata o un cáncer de mama. Anticuerpos PRLR de ejemplo divulgados en US 7,867,493 incluyen chXHA.06.642, chXHA.06.275, he.06.642-1, he.06.642-2, he.06.275-1, he.06.275-2, he.06.275-3, he.06.275-4, XPA.06.128, XPA.06.129, XPA.06.130, XPA.06.131, XPA.06.141, XPA.06.147, XPA.06.148, XPA.06.158, XPA.06.159, XPA.06.163, XPA.06.167, XPA.06.171, XPA.06.178, XPA.06.181, XPA.06.192, XPA.06.202, XPA.06.203, XPA.06.206, XPA.06.207, XPA.06.210, XPA.06.212, XPA.06.217, XPA.06.219, XPA.06.229, XPA.06.233, XPA.06.235, XPA.06.239, XPA.06.145, XHA.06.567, XHA.06.642, XHA.06.983, XHA.06.275, XHA.06.189 o XHA.06.907.

- En algunas realizaciones, el Compuesto A26 es un anticuerpo aislado que une el dominio extracelular de PRLR y comprende (a) las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) establecidas en las posiciones 24 a 38, las posiciones 54 a 60 y las posiciones 93 a 101 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 88, como se divulga en US 7,867,493; y (b) las CDR establecidas en las posiciones 31 a 35, las posiciones 50 a 66 y las posiciones 99 a 113 de SEQ ID NO.: 90, tal como se divulga en US 7,867,493.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se

usa en combinación con un inhibidor de la quinasas PIM, N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metilciclohexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida (Compuesto A27), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/026124 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de quinasas es PIM N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metilciclohexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida (Compuesto A27) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/026124. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metilciclohexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida (Compuesto A27), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/026124, para tratar un trastorno tal como un mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, una leucemia mieloide o un linfoma de no Hodgkin.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de la señalización de Wnt, 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28), o con un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2010/101849 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de la señalización de Wnt es 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2010/101849. En una realización, el inhibidor de la señalización de Wnt es 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28). En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28), o con un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2010/101849, para tratar un trastorno tal como un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de cuello y cabeza, un carcinoma de células escamosas, un cáncer de mama, un cáncer de páncreas, o un cáncer de colon).

En ciertas realizaciones, 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28) se administra a una dosis de aproximadamente entre 1 y 50 mg, por ejemplo, aproximadamente entre 2 mg y 45 mg, aproximadamente entre 3 mg y 40 mg, aproximadamente entre 5 mg y 35 mg, entre 5 mg y 10 mg, o aproximadamente entre 10 mg y 30 mg, por ejemplo, aproximadamente 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg o 40 mg. El programa de dosificación puede variar entre por ejemplo, cada día de por medio o diariamente, dos o tres veces al día.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de BRAF, encorafenib (Compuesto A29), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/025927 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de BRAF es encorafenib (Compuesto A29) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/025927. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con encorafenib (Compuesto A29), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/025927, para tratar un trastorno como un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), un melanoma (por ejemplo, melanoma avanzado), un cáncer de tiroides (por ejemplo, cáncer de tiroides papilar) o un cáncer colorrectal. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica por tener, una mutación BRAF (por ejemplo, una mutación BRAF V600E), una mutación BRAF de tipo salvaje, una mutación KRAS de tipo salvaje o una mutación KRAS activante. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia o tardía.

En una realización, el inhibidor de BRAF o encorafenib (Compuesto A29) se administra a una dosis de aproximadamente 200-300, 200-400 o 300-400 mg (por ejemplo, diariamente). En una realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 200, aproximadamente 300 o aproximadamente 400 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de CDK4/6, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A30), o con un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2011/101409 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de CDK4 /6 es 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A30) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2011/101409. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A30), o con un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2011/101409, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un linfoma de células del manto, un liposarcoma, un cáncer de pulmón no microcítico, un melanoma, un cáncer de esófago de células escamosas o un cáncer de mama.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de HER3, Compuesto A31, o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2012/022814 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de HER3 es un Compuesto A31 o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2012/022814. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con el Compuesto A31, o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT WO 2012/022814, para tratar un trastorno tal como un cáncer

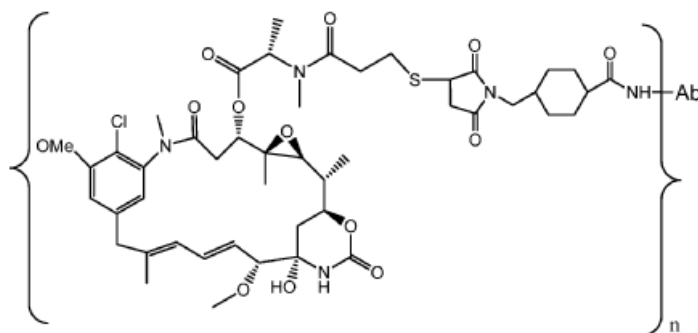
gástrico, un cáncer de esófago, un cáncer de cabeza y cuello, un carcinoma de células escamosas, un cáncer de estómago, un cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama metastásico) o un cáncer del sistema digestivo/gastrointestinal.

En algunas realizaciones, el Compuesto A31 es una molécula de anticuerpo monoclonal humano. En algunas realizaciones, el Compuesto A31 es un anticuerpo monoclonal anti-HER3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 CDR de acuerdo con Kabat o Chothia, una VH y/o VL, de cualquiera de los anticuerpos en la Tabla 1 de U.S. 8,735,551. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-HER3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la VH de SEQ ID NO.: 141 y la VL de SEQ ID NO.: 140, como se describe en U.S. 8,735,551.

En una realización, el inhibidor de HER3 o el Compuesto A31 se administra a una dosis de aproximadamente 3, 10, 20 o 40 mg/kg, por ejemplo, una vez por semana. En una realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 3-10, 10-20 o 20-40 mg/kg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de FGFR2 y/o FGFR4, Compuesto A32, o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/160160 (por ejemplo, un conjugado fármaco molécula de anticuerpo contra FGFR2 y/o FGFR4, por ejemplo, mAb 12425), para tratar un desorden, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de FGFR2 y/o FGFR4 es un Compuesto A32 o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. 2014/160160. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con el Compuesto A32, o con un compuesto tal como se describe en la Tabla 6, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer gástrico, un cáncer de mama, un rhabdomyosarcoma, un cáncer de hígado, un cáncer adrenal, un cáncer de pulmón, un cáncer de esófago, un cáncer de colon o un cáncer de endometrio.

En algunas realizaciones, el Compuesto A32 es un conjugado fármaco molécula de anticuerpo contra FGFR2 y/o FGFR4, por ejemplo, MAb 12425. En algunas realizaciones, el Compuesto A32 es un conjugado de fármaco de molécula anticuerpo contra FGFR2 y/o FGFR4 que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 CDR de acuerdo con Kabat o Chothia, una VH y/o VL, de cualquiera de los anticuerpos en la Tabla 1 de WO 2014/160160. En algunas realizaciones, el Compuesto A32 es un conjugado de fármaco de molécula anticuerpo contra FGFR2 y/o FGFR que comprende un enlazador de N-succinimidil-4-(maleimidometil)ciclohexanocarboxilato (SMCC) y una carga útil de N<sup>2</sup>-deacetil-N<sup>2'</sup>-(3-mercaptopropil)-maitansina (DM1). En algunas realizaciones, el Compuesto A32 es un conjugado de molécula de anticuerpo fármaco que tiene la siguiente fórmula:



donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una CDR1 de cadena pesada de SEQ ID NO.: 1, 21, 41, 61, 81 o 101, una CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO.: 2, 22, 42, 62, 82 o 102, una CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO.: 3, 23, 43, 63, 83 o 103 y una CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO.: 11, 31, 51, 71, 91 o 111 una CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO.: 12, 32, 52, 72, 92 o 112 una CDR3 de cadena ligera de SEQ ID NO.: 13, 33, 53, 73, 93 o 113, donde la CDR se define de acuerdo con la definición de Kabat; y n es entre 1 y 10, por ejemplo, como se divulga en la reivindicación 29 de WO 2014/160160.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de M-CSF, Compuesto A33, o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2004/045532 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo o un fragmento Fab contra M-CSF), para tratar un desorden, por ejemplo, un desorden descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de M-CSF es un Compuesto A33 o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2004/045532. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con el Compuesto A33, o con un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2004/045532, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer de próstata, un cáncer de mama o sinovitis villonodular pigmentada (SVP).

En algunas realizaciones, el Compuesto A33 es una molécula de anticuerpo monoclonal contra M-CSF o un fragmento (por ejemplo, fragmento Fab) de la misma. En algunas realizaciones, el Compuesto A33 es un anticuerpo monoclonal

o un fragmento Fab que se une al mismo epítipo que el anticuerpo monoclonal 5H4 (ATCC No. de Ratificación HB10027), por ejemplo, como se describe en WO 2004/045532. En otras realizaciones, el Compuesto A33 es un anticuerpo monoclonal o fragmento Fab del mismo que compete con el anticuerpo monoclonal 5H4 (ATCC No. de Ratificación HB10027) para unión a M-CSF, por ejemplo, como se describe en WO 2004/045532. En algunas realizaciones, el Compuesto A33 es un anticuerpo monoclonal o un fragmento Fab que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 CDR del anticuerpo monoclonal 5H4 (ATCC No. de Ratificación HB10027), por ejemplo, como se describe en WO 2004/045532. En algunas realizaciones, el inhibidor de M-CSF o el Compuesto A33 se administra a una dosis promedio de aproximadamente 10 mg/kg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de MEK, binimetinib (Compuesto A34), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/077914 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de MEK es binimetinib (Compuesto A34) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/077914. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con binimetinib (Compuesto A34), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/077914, para tratar un trastorno tal como un cáncer de pulmón no microcítico, un trastorno genético multisistémico, un melanoma, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer de páncreas, un tumor hematológico o un carcinoma de células renales, un trastorno genético multisistémico, un cáncer gástrico, un cáncer colorrectal, un cáncer del sistema digestivo/gastrointestinal, una artritis reumatoide o un cáncer colorrectal. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica por tener, una mutación KRAS.

En una realización, el inhibidor de MEK o binimetinib fosfato (Compuesto A34) se administra a una dosis de aproximadamente 45 mg, por ejemplo, dos veces al día.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de uno o más de c-KIT, liberación de histamina, Flt3 (por ejemplo, FLK2/STK1) o PKC, midostaurina (Compuesto A35) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/037347 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de M-CSF es midostaurina (Compuesto A35) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/037347. En una realización, el inhibidor de uno o más de c-KIT, liberación de histamina, Flt3 (por ejemplo, FLK2/STK1) o PKC es midostaurina. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con midostaurina (Compuesto A35), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/037347, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer colorrectal, una leucemia mieloide, síndrome mielodisplásico, una degeneración macular relacionada con la edad, una complicación diabética o un trastorno dermatológico.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de mTOR (por ejemplo, inhibidor de mTOR), everolimus (también conocido como AFINITOR; Compuesto A36), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/085318 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento). En una realización, el inhibidor de mTOR es everolimus (Compuesto A36) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/085318. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con everolimus (Compuesto A36) para tratar un trastorno tal como una enfermedad pulmonar intersticial, un cáncer de pulmón microcítico, un cáncer del sistema respiratorio/torácico, un cáncer de próstata, un mieloma múltiple, un sarcoma, una degeneración macular relacionada con la edad, un cáncer de hueso, esclerosis tuberosa, un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico (por ejemplo, un NSCLC con histología escamosa y/o no escamosa)), un melanoma (por ejemplo, un melanoma avanzado), un cáncer del sistema digestivo/gastrointestinal, un cáncer gástrico, un cáncer de próstata, un tumor hematológico, por ejemplo, un linfoma o leucemia, un cáncer endocrino, un linfoma, trastornos neurológicos, un astrocitoma, un cáncer cervical, un cáncer neurológico, una leucemia, trastornos del sistema inmune, rechazo de trasplantes, un cáncer gástrico, un melanoma, epilepsia, un cáncer de mama o un cáncer de vejiga.

En una realización, el inhibidor de mTOR o everolimus (Compuesto A36) se administra a una dosis de aproximadamente 2,5-20 mg/día. En una realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 2,5, 5, 10 o 20 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 2,5-5, 5-10 o 10-20 mg/día.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de uno o más de VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT o quinasa Raf C, 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Compuesto A37), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/030377 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de uno o más de VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT o quinasa Raf C es 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Compuesto A37) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/030377. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con 11-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina



(Compuesto A37), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/030377, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un melanoma o un tumor sólido.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un agonista de la somatostatina y/o un inhibidor de la liberación de la hormona de crecimiento, pasireotida diaspartato (también conocido como signifor; Compuesto A38) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2002/010192 o en la Patente US No. 7473761 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente memoria. En una realización, el inhibidor de liberación de la hormona de crecimiento y/o agonista de somatostatina es pasireotida diaspartato (Compuesto A38) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2002/010192 o Patente de Estados Unidos No. 7473761. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con pasireotida diaspartato (Compuesto A38), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2002/010192 o en la Patente de Estados Unidos No. 7,473,761, para tratar un trastorno tal como un cáncer de próstata, un cáncer endocrino, un cáncer neurológico, un cáncer de piel (por ejemplo, un melanoma), un cáncer pancreático, un cáncer de hígado, síndrome de Cushing, un trastorno gastrointestinal, acromegalia, un trastorno del tracto biliar y el hígado o cirrosis hepática.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un modulador de la transducción de señales y/o inhibidor de la angiogénesis, Dovitinib (Compuesto A39), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2009/115562 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el modulador de la transducción de señales y/o inhibidor de la angiogénesis es Dovitinib (Compuesto A39) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2009/115562. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con Dovitinib (Compuesto A39), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2009/115562, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer del sistema respiratorio/torácico, un mieloma múltiple, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón no microcítico, un cáncer endocrino o un trastorno genético neurológico.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de EGFR, (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2013/184757 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de EGFR es (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2013/184757. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con 4(R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2013/184757, para tratar un trastorno como un cáncer, por ejemplo, un tumor sólido, por ejemplo, un cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)).

En una realización, el inhibidor de EGFR o (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) se administra a una dosis de f 150-250 mg, por ejemplo, diariamente. En una realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 150, 200 o 250 mg, o aproximadamente 150-200 o 200-250 mg. En ciertas realizaciones, el Compuesto A40 se administra a una dosis de aproximadamente entre 50 y 500 mg, por ejemplo, aproximadamente entre 100 mg y 400 mg, aproximadamente entre 150 mg y 350 mg, o aproximadamente entre 200 mg y 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 100 mg, 150 mg o 200 mg. El programa de dosificación puede variar entre por ejemplo, cada día de por medio o diariamente, dos o tres veces al día. En una realización, el Compuesto A40 se administra a una dosis oral de aproximadamente entre 100 y 200 mg, por ejemplo, aproximadamente 150 mg, una vez al día.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de ALK, N<sup>6</sup>-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N<sup>4</sup>-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina (Compuesto A42) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2008/073687 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de ALK es N<sup>6</sup>-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N<sup>4</sup>-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina (Compuesto A42) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2008/073687. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con N<sup>6</sup>-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N<sup>4</sup>-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina (Compuesto A42), o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2008/073687, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un linfoma anaplásico de células grandes (LACG), un carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC) o un neuroblastoma.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de IGF-1R, 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-

il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)tietano 1,1-dioxido (Compuesto A43), 5-cloro-N<sup>2</sup>-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N<sup>4</sup>-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A44), o 5-cloro-N<sup>2</sup>-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N<sup>4</sup>-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A45), o con un compuesto divulgado en la Publicación de PCT No. WO 2010/002655 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de IGF-1R es 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)tietano 1,1-dioxido (Compuesto A43), 5-cloro-N<sup>2</sup>-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N<sup>4</sup>-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A44), o 5-cloro-N<sup>2</sup>-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N<sup>4</sup>-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A45), o un compuesto divulgado en la Publicación de PCT No. WO 2010/002655. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se usa en combinación con 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)tietano 1,1-dioxido (Compuesto A43), 5-cloro-N<sup>2</sup>-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N<sup>4</sup>-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A44), o 5-cloro-N<sup>2</sup>-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N<sup>4</sup>-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A45), o un compuesto divulgado en la Publicación de PCT No. WO 2010/002655, para tratar un trastorno tal como un cáncer o un sarcoma.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de P-glicoproteína 1, valspodar (también conocido como AMDRAY; Compuesto A46), o con un compuesto divulgado en EP 296122, para el tratamiento de un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de la P-glicoproteína 1 es valspodar (Compuesto A46) o un compuesto divulgado en el documento EP 296.122. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con valspodar (Compuesto A46), o con un compuesto divulgado en EP 296122, para tratar un trastorno como un cáncer o un tumor resistente a fármacos.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con uno o más de un inhibidor de VEGFR, vatalanib succinato, valspodar (Compuesto A47), o con un compuesto divulgado en EP 296122, para el tratamiento de un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de VEGFR es succinato vatalanib succinato (Compuesto A47) o un compuesto divulgado en el documento EP 296122. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con vatalanib succinato (Compuesto A47), o con un compuesto divulgado en EP 296122, para tratar un cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de IDH, o con un compuesto divulgado en WO2014/141104 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de IDH es un Compuesto A48 o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2014/141104. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con el Compuesto A48 o un compuesto divulgado en WO2014/141104 para tratar un trastorno tal como un cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de BCL-ABL, (*R*)-*N*-(4-(clorodifluorometoxi)fenil)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-(1*H*-pirazol-5-il)nicotinamida (Compuesto A49) o un compuesto divulgado en las Publicaciones PCT No. WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 o WO2013/171642 para el tratamiento de un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de BCL-ABL es el Compuesto A49 o un compuesto divulgado en las Publicaciones PCT No. WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 o WO2013/171642. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con (*R*)-*N*-(4-(clorodifluorometoxi)fenil)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-(1*H*-pirazol-5-il)nicotinamida (Compuesto A49) o un compuesto divulgado en las Publicaciones PCT No. WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 o WO2013/171642 para el tratamiento de un trastorno como el cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de c-RAF, o con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2014/151616 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de c-RAF es el Compuesto A50 o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2014/151616. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con el Compuesto A50 o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2014/151616 para tratar un trastorno tal como un cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor competitivo de ERK1/2 ATP, o con un compuesto divulgado en la Solicitud de Patente No. PCT/US2014/062913 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor competitivo de ERK1/2 ATP es el Compuesto 51 o un compuesto divulgado

en la Solicitud de Patente Internacional Patente Internacional No. PCT/US2014/062913 o Publicación PCT No. WO2015/066188 En una realización, una molécula de anticuerpo PD-L1 se usa en combinación con un Compuesto A51 o un compuesto divulgado en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2014/062913 o Publicación PCT No. WO2015/066188 para tratar un trastorno tal como un cáncer.

- 5 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo PD-L1 se administra en combinación con uno o más agentes seleccionados entre Compuesto A8, Compuesto A17, Compuesto A23, Compuesto A24, Compuesto A27, Compuesto A29 y Compuesto A33.

En algunas realizaciones, una molécula de anticuerpo PD-L1 se administra en combinación con un agente anti-canceroso que tiene una actividad conocida en un ensayo de células inmunitarias, por ejemplo, en uno o más de un ensayo de huMLR, un ensayo de proliferación de células T y un ensayo de proliferación de células B. Ensayos de ejemplo se describen a continuación. Con base en el ensayo, es posible calcular una IC50 para cada agente de ensayo. En algunas realizaciones, el agente anti-canceroso tiene una IC50 de, por ejemplo, de 0-1  $\mu$ M, 1-4  $\mu$ M, o mayor que 4  $\mu$ M, por ejemplo, 4-10  $\mu$ M o 4-20  $\mu$ M. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de entre uno o más de: Compuesto A9, Compuesto A16, Compuesto A17, Compuesto A21, Compuesto A22, Compuesto A25, Compuesto A28, Compuesto A48 y Compuesto 49.

En algunas realizaciones, el Compuesto A28 (o un compuesto relacionado con el Compuesto A28) se administra a una dosis de aproximadamente 5-10 o 10-30 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A22 (o un compuesto relacionado con el Compuesto A22) se administra a una dosis de aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A17 (o un compuesto relacionado con el Compuesto A17) se administra a una dosis de aproximadamente 400-600 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A16 (o un compuesto relacionado con el Compuesto A16) se administra a una dosis de aproximadamente 400-600 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A29 (o un compuesto relacionado con el Compuesto A29) se administra a una dosis de aproximadamente 200-400 o 300-400 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A24 (o un compuesto relacionado con el Compuesto A24) se administra a una dosis de aproximadamente 200-600 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A23 (ceritinib) (o un compuesto relacionado con ceritinib) se administra a una dosis de aproximadamente 750 mg una vez al día. En algunas realizaciones, el Compuesto A8 (o un compuesto relacionado con el Compuesto A8) se administra a una dosis de aproximadamente 200-400 o 300-400 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A5 (o un compuesto relacionado con el Compuesto A5) se administra a una dosis de aproximadamente 100-125 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A6 (o un compuesto relacionado con el Compuesto A6) se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A1 (o un compuesto relacionado con el Compuesto A1) se administra a una dosis de aproximadamente 200-300 o 200-600 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A40 (o un compuesto relacionado con el Compuesto A40) se administra a una dosis de aproximadamente 150-250 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A10 (o un compuesto relacionado con el Compuesto A10) se administra a una dosis de aproximadamente entre 400 y 700 mg, por ejemplo, se administra tres veces a la semana, 2 semanas sí y una semana no. En realizaciones, el inhibidor de BCR-ABL se administra a una dosis de aproximadamente entre 20 mg bid-80 mg bid.

Ejemplos del ensayo huMLR y de ensayos de proliferación de células B o T se proporcionan a continuación.

#### Reacción de linfocitos mixtos humanos

La reacción de linfocitos mixtos (MLR) es un ensayo funcional que mide la respuesta proliferativa de los linfocitos de un individuo (el respondedor) a los linfocitos de otro individuo (el estimulador). Para realizar una MLR alogénica, se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de tres donantes a partir de capas leucoplaquetarias de tipo HLA desconocido (Kantonspital Blutspendezentrum de Berna y Aarau, Suiza). Las células se prepararon a 2,105 en 0,2 ml de medio de cultivo que contenía RPMI 1640 GlutaMAX™ con suero fetal bovino al 10% (FCS), 100 U penicilina/100  $\mu$ g estreptomycin, 50  $\mu$ M 2-mercaptoetanol. Se establecieron reacciones individuales de dos vías mezclando PBMC de dos donantes diferentes a una relación de 1: 1 y se realizaron co-cultivos por triplicado en placas de cultivo de tejidos de fondo plano de 96 pozos durante 6 días a 37 °C, CO2 al 5%, en presencia o no de un rango de concentraciones de 8 puntos de compuestos de prueba. Las células se pulsaron con 3H-TdR (1 Ci/0,2 ml) durante las últimas 16h de cultivo y se usó radiactividad incorporada como una medida de la proliferación celular. Se calculó la concentración que inhibía el 50% de la respuesta huMLR máxima (IC50) para cada compuesto. La ciclosporina se usó como control positivo de la inhibición de huMLR.

#### Ensayo de proliferación de células B humanas

PBMC fueron aisladas al momento mediante gradiente de densidad de Ficoll-Paque de sangre humana y se sometieron a aislamiento negativo de células B. Se resuspendieron células B en medio de cultivo (RPMI 1640, HEPES, FCS al 10%, 50  $\mu$ g/ml de gentamicina, 50  $\mu$ M de 2-mercaptoetanol, 1x ITS (insulina, transferrina y selenito de sodio), 1x aminoácidos no esenciales) a una concentración de 9,104 por pocillo en una placa de cultivo de fondo plano de 96 pozos. La estimulación de células B se realizó mediante molécula de anticuerpo anti-IgM humana (30  $\mu$ g/ml) e IL-4 (75ng/ml) o mediante ligando de CD40 (3  $\mu$ g/ml) e IL-4 (75 ng/ml) en presencia o no de un rango de concentraciones de 7 puntos de compuestos de prueba. Después de 72 h de cultivo a 37 °C, CO2 al 10%, las células se pulsaron con 3H-TdR (1 Ci/pocillo) durante las últimas 6h de cultivo. Luego se recolectaron las células B y la incorporación de

timidina se midió usando un contador de centelleo. De cada tratamiento por duplicado, se calculó la media y estos datos se trazaron en XLfit 4 para determinar los valores de IC50 respectivos.

#### Ensayo de proliferación de células T humanas

- 5 PBMC fueron aisladas al momento mediante gradiente de densidad de Ficoll-Paque de sangre humana y se sometieron a aislamiento negativo de células T. Se prepararon células T en medio de cultivo (RPMI 1640, HEPES, FCS al 10%, 50 µg/ml de gentamicina, 50 µM de 2-mercaptoetanol, 1x ITS (insulina, transferrina y selenito de sodio), 1x aminoácidos no esenciales) a una concentración de 8,104 por pocillo en una placa de cultivo de fondo plano de 96 pozos. La estimulación de células T se realizó a través de una molécula de anticuerpo anti-CD3 humana (10 µg/ml) o una molécula de anticuerpo anti-CD3 humana (5 µg/ml) y una molécula de anticuerpo anti-CD28 (1 µg/ml) en presencia
- 10 o no de un rango de concentraciones de 7 puntos de compuestos de prueba. Después de 72 h de cultivo a 37 °C, CO2 al 10%, las células se pulsaron con 3H-TdR (1 Ci/pocillo) durante las últimas 6h de cultivo. La proliferación celular se midió mediante la incorporación de timidina, lo que permitió determinar IC50 para cada compuesto sometido a prueba.

*Combinaciones de ejemplo de combinaciones de presentación de antígeno, combinaciones de células efectoras y combinaciones de inmunosupresión antitumoral*

- 15 El presente documento proporciona combinaciones de ejemplo de agentes terapéuticos a partir de dos o más de (A) categoría de presentación de antígeno, (B) categoría de células efectoras y (C) categoría de inmunosupresión antitumoral.

Tabla 7: Listado de agentes terapéuticos en las categorías (A)-(C)

	A = Presentación de antígeno	B = Célula efectora	C = Inmunosupresión antitumoral
1	Agonista de STING	Agonista de GITR	Inhibidor de PD-1
2	Agonista de TLR	Inhibidor de PD-1	Inhibidor de PD-L1
3	Modulador de TIM-3	Inhibidor de PD-L1	Inhibidor de LAG-3
4	Inhibidor de VEGFR	Inhibidor de IAP	Inhibidor de TIM-3
5	Inhibidor de c-MET	Inhibidor de EGFR	Inhibidor de GITR
6	Inhibidor de TGFb	Inhibidor de mTOR	Inhibidor de CSF-1/1R
7	Inhibidor de IDO/TDO	Agonista de IL-15	Inhibidor de IL-17
8	Antagonista de A2AR	Inhibidor de CTLA-4	Inhibidor de IL-1β
9	Virus oncolíticos	Acopladores de células T bienespecíficos	Inhibidor de CXCR2
10	Vacunas estructurales	Agonista de CD40	Inhibidor de PI3K-γ, -δ
11	Acopladores de células T bienespecíficos	Agonista de OX40	Inhibidor de BAFF-R
12		Agonista de CD27	Inhibidor de MALT-1/BTK
13			Inhibidor de JAK
14			Inhibidor de CRTH2
15			Inhibidor de VEGFR
16			Agonista de IL-15
17			Inhibidor anti-TGFb
18			Inhibidor de IDO/TDO
19			antagonista de A2AR
20			Inhibidor de CTLA-4
21			Inhibidor de PFKFB3

En algunas realizaciones, las combinaciones de la presente divulgación incluyen uno o más de los siguientes:

5 A1B1, A1B2, A1B3, A1B4, A1B5, A1B6, A1B7, A1B8, A1B9, A1B10, A1B11, A1B12, A2B1, A2B2, A2B3, A2B4, A2B5, A2B6, A2B7, A2B8, A2B9, A2B10, A2B11, A2B12, A3B1, A3B2, A3B3, A3B4, A3B5, A3B6, A3B7, A3B8, A3B9, A3B10, A3B11, A3B12, A4B1, A4B2, A4B3, A4B4, A4B5, A4B6, A4B7, A4B8, A4B9, A4B10, A4B11, A4B12, A5B1, A5B2, A5B3, A5B4, A5B5, A5B6, A5B7, A5B8, A5B9, A5B10, A5B11, A5B12, A6B1, A6B2, A6B3, A6B4, A6B5, A6B6, A6B7, A6B8, A6B9, A6B10, A6B11, A6B12, A7B1, A7B2, A7B3, A7B4, A7B5, A7B6, A7B7, A7B8, A7B9, A7B10, A7B11, A7B12, A8B1, A8B2, A8B3, A8B4, A8B5, A8B6, A8B7, A8B8, A8B9, A8B10, A8B11, A8B12, A9B1, A9B2, A9B3, A9B4, A9B5, A9B6, A9B7, A9B8, A9B9, A9B10, A9B11, A9B12, A10B1, A10B2, A10B3, A10B4, A10B5, A10B6, A10B7, A10B8, A10B9, A10B10, A10B11, A10B12, A11B1, A11B2, A11B3, A11B4, A11B5, A11B6, A11B7, A11B8, A11B9, A11B10, A11B11, A11B12, A1C1, A1C2, A1C3, A1C4, A1C5, A1C6, A1C7, A1C8, A1C9, A1C10, A1C11, A1C12, A1C13, A1C14, A1C15, A1C16, A1C17, A1C18, A1C19, A1C20, A1C21, A2C1, A2C2, A2C3, A2C4, A2C5, A2C6, A2C7, A2C8, A2C9, A2C10, A2C11, A2C12, A2C13, A2C14, A2C15, A2C16, A2C17, A2C18, A2C19, A2C20, A2C21, A3C1, A3C2, A3C3, A3C4, A3C5, A3C6, A3C7, A3C8, A3C9, A3C10, A3C11, A3C12, A3C13, A3C14, A3C15, A3C16, A3C17, A3C18, A3C19, A3C20, A3C21, A4C1, A4C2, A4C3, A4C4, A4C5, A4C6, A4C7, A4C8, A4C9, A4C10, A4C11, A4C12, A4C13, A4C14, A4C15, A4C16, A4C17, A4C18, A4C19, A4C20, A4C21, A5C1, A5C2, A5C3, A5C4, A5C5, A5C6, A5C7, A5C8, A5C9, A5C10, A5C11, A5C12, A5C13, A5C14, A5C15, A5C16, A5C17, A5C18, A5C19, A5C20, A5C21, A6C1, A6C2, A6C3, A6C4, A6C5, A6C6, A6C7, A6C8, A6C9, A6C10, A6C11, A6C12, A6C13, A6C14, A6C15, A6C16, A6C17, A6C18, A6C19, A6C20, A6C21, A7C1, A7C2, A7C3, A7C4, A7C5, A7C6, A7C7, A7C8, A7C9, A7C10, A7C11, A7C12, A7C13, A7C14, A7C15, A7C16, A7C17, A7C18, A7C19, A7C20, A7C21, A8C1, A8C2, A8C3, A8C4, A8C5, A8C6, A8C7, A8C8, A8C9, A8C10, A8C11, A8C12, A8C13, A8C14, A8C15, A8C16, A8C17, A8C18, A8C19, A8C20, A8C21, A9C1, A9C2, A9C3, A9C4, A9C5, A9C6, A9C7, A9C8, A9C9, A9C10, A9C11, A9C12, A9C13, A9C14, A9C15, A9C16, A9C17, A9C18, A9C19, A9C20, A9C21, A10C1, A10C2, A10C3, A10C4, A10C5, A10C6, A10C7, A10C8, A10C9, A10C10, A10C11, A10C12, A10C13, A10C14, A10C15, A10C16, A10C17, A10C18, A10C19, A10C20, A10C21, A11C1, A11C2, A11C3, A11C4, A11C5, A11C6, A11C7, A11C8, A11C9, A11C10, A11C11, A11C12, A11C13, A11C14, A11C15, A11C16, A11C17, A11C18, A11C19, A11C20, A11C21, B1C1, B1C2, B1C3, B1C4, B1C5, B1C6, B1C7, B1C8, B1C9, B1C10, B1C11, B1C12, B1C13, B1C14, B1C15, B1C16, B1C17, B1C18, B1C19, B1C20, B1C21, B2C1, B2C2, B2C3, B2C4, B2C5, B2C6, B2C7, B2C8, B2C9, B2C10, B2C11, B2C12, B2C13, B2C14, B2C15, B2C16, B2C17, B2C18, B2C19, B2C20, B2C21, B3C1, B3C2, B3C3, B3C4, B3C5, B3C6, B3C7, B3C8, B3C9, B3C10, B3C11, B3C12, B3C13, B3C14, B3C15, B3C16, B3C17, B3C18, B3C19, B3C20, B3C21, B4C1, B4C2, B4C3, B4C4, B4C5, B4C6, B4C7, B4C8, B4C9, B4C10, B4C11, B4C12, B4C13, B4C14, B4C15, B4C16, B4C17, B4C18, B4C19, B4C20, B4C21, B5C1, B5C2, B5C3, B5C4, B5C5, B5C6, B5C7, B5C8, B5C9, B5C10, B5C11, B5C12, B5C13, B5C14, B5C15, B5C16, B5C17, B5C18, B5C19, B5C20, B5C21, B6C1, B6C2, B6C3, B6C4, B6C5, B6C6, B6C7, B6C8, B6C9, B6C10, B6C11, B6C12, B6C13, B6C14, B6C15, B6C16, B6C17, B6C18, B6C19, B6C20, B6C21, B7C1, B7C2, B7C3, B7C4, B7C5, B7C6, B7C7, B7C8, B7C9, B7C10, B7C11, B7C12, B7C13, B7C14, B7C15, B7C16, B7C17, B7C18, B7C19, B7C20, B7C21, B8C1, B8C2, B8C3, B8C4, B8C5, B8C6, B8C7, B8C8, B8C9, B8C10, B8C11, B8C12, B8C13, B8C14, B8C15, B8C16, B8C17, B8C18, B8C19, B8C20, B8C21, B9C1, B9C2, B9C3, B9C4, B9C5, B9C6, B9C7, B9C8, B9C9, B9C10, B9C11, B9C12, B9C13, B9C14, B9C15, B9C16, B9C17, B9C18, B9C19, B9C20, B9C21, B10C1, B10C2, B10C3, B10C4, B10C5, B10C6, B10C7, B10C8, B10C9, B10C10, B10C11, B10C12, B10C13, B10C14, B10C15, B10C16, B10C17, B10C18, B10C19, B10C20, B10C21, B11C1, B11C2, B11C3, B11C4, B11C5, B11C6, B11C7, B11C8, B11C9, B11C10, B11C11, B11C12, B11C13, B11C14, B11C15, B11C16, B11C17, B11C18, B11C19, B11C20, B11C21, B12C1, B12C2, B12C3, B12C4, B12C5, B12C6, B12C7, B12C8, B12C9, B12C10, B12C11, B12C12, B12C13, B12C14, B12C15, B12C16, B12C17, B12C18, B12C19, B12C20, B12C21, A1B1C1, A1B1C2, A1B1C3, A1B1C4, A1B1C5, A1B1C6, A1B1C7, A1B1C8, A1B1C9, A1B1C10, A1B1C11, A1B1C12, A1B1C13, A1B1C14, A1B1C15, A1B1C16, A1B1C17, A1B1C18, A1B1C19, A1B1C20, A1B1C21, A1B2C1, A1B2C2, A1B2C3, A1B2C4, A1B2C5, A1B2C6, A1B2C7, A1B2C8, A1B2C9, A1B2C10, A1B2C11, A1B2C12, A1B2C13, A1B2C14, A1B2C15, A1B2C16, A1B2C17, A1B2C18, A1B2C19, A1B2C20, A1B2C21, A1B3C1, A1B3C2, A1B3C3, A1B3C4, A1B3C5, A1B3C6, A1B3C7, A1B3C8, A1B3C9, A1B3C10, A1B3C11, A1B3C12, A1B3C13, A1B3C14, A1B3C15, A1B3C16, A1B3C17, A1B3C18, A1B3C19, A1B3C20, A1B3C21, A1B4C1, A1B4C2, A1B4C3, A1B4C4, A1B4C5, A1B4C6, A1B4C7, A1B4C8, A1B4C9, A1B4C10, A1B4C11, A1B4C12, A1B4C13, A1B4C14, A1B4C15, A1B4C16, A1B4C17, A1B4C18, A1B4C19, A1B4C20, A1B4C21, A1B5C1, A1B5C2, A1B5C3, A1B5C4, A1B5C5, A1B5C6, A1B5C7, A1B5C8, A1B5C9, A1B5C10, A1B5C11, A1B5C12, A1B5C13, A1B5C14, A1B5C15, A1B5C16, A1B5C17, A1B5C18, A1B5C19, A1B5C20, A1B5C21, A1B6C1, A1B6C2, A1B6C3, A1B6C4, A1B6C5, A1B6C6, A1B6C7, A1B6C8, A1B6C9, A1B6C10, A1B6C11, A1B6C12, A1B6C13, A1B6C14, A1B6C15, A1B6C16, A1B6C17, A1B6C18, A1B6C19, A1B6C20, A1B6C21, A1B7C1, A1B7C2, A1B7C3, A1B7C4, A1B7C5, A1B7C6, A1B7C7, A1B7C8, A1B7C9, A1B7C10, A1B7C11, A1B7C12, A1B7C13, A1B7C14, A1B7C15, A1B7C16, A1B7C17, A1B7C18, A1B7C19, A1B7C20, A1B7C21, A1B8C1, A1B8C2, A1B8C3, A1B8C4, A1B8C5, A1B8C6, A1B8C7, A1B8C8, A1B8C9, A1B8C10, A1B8C11, A1B8C12, A1B8C13, A1B8C14, A1B8C15, A1B8C16, A1B8C17, A1B8C18, A1B8C19, A1B8C20, A1B8C21, A1B9C1, A1B9C2, A1B9C3, A1B9C4, A1B9C5, A1B9C6, A1B9C7, A1B9C8, A1B9C9, A1B9C10, A1B9C11, A1B9C12, A1B9C13, A1B9C14, A1B9C15, A1B9C16, A1B9C17, A1B9C18, A1B9C19, A1B9C20, A1B9C21, A1B10C1, A1B10C2, A1B10C3, A1B10C4, A1B10C5, A1B10C6, A1B10C7, A1B10C8, A1B10C9, A1B10C10, A1B10C11, A1B10C12, A1B10C13, A1B10C14, A1B10C15, A1B10C16, A1B10C17, A1B10C18, A1B10C19, A1B10C20, A1B10C21, A1B11C1, A1B11C2, A1B11C3, A1B11C4, A1B11C5, A1B11C6, A1B11C7, A1B11C8, A1B11C9, A1B11C10, A1B11C11, A1B11C12, A1B11C13, A1B11C14, A1B11C15, A1B11C16, A1B11C17, A1B11C18, A1B11C19, A1B11C20, A1B11C21, A1B12C1, A1B12C2, A1B12C3, A1B12C4, A1B12C5, A1B12C6, A1B12C7, A1B12C8, A1B12C9, A1B12C10, A1B12C11, A1B12C12, A1B12C13, A1B12C14, A1B12C15, A1B12C16, A1B12C17, A1B12C18, A1B12C19, A1B12C20, A1B12C21, A2B1C1,

A2B1C2, A2B1C3, A2B1C4, A2B1C5, A2B1C6, A2B1C7, A2B1C8, A2B1C9, A2B1C10, A2B1C11, A2B1C12, A2B1C13, A2B1C14, A2B1C15, A2B1C16, A2B1C17, A2B1C18, A2B1C19, A2B1C20, A2B1C21, A2B2C1, A2B2C2, A2B2C3, A2B2C4, A2B2C5, A2B2C6, A2B2C7, A2B2C8, A2B2C9, A2B2C10, A2B2C11, A2B2C12, A2B2C13, A2B2C14, A2B2C15, A2B2C16, A2B2C17, A2B2C18, A2B2C19, A2B2C20, A2B2C21, A2B3C1, A2B3C2, A2B3C3, A2B3C4, A2B3C5, A2B3C6, A2B3C7, A2B3C8, A2B3C9, A2B3C10, A2B3C11, A2B3C12, A2B3C13, A2B3C14, A2B3C15, A2B3C16, A2B3C17, A2B3C18, A2B3C19, A2B3C20, A2B3C21, A2B4C1, A2B4C2, A2B4C3, A2B4C4, A2B4C5, A2B4C6, A2B4C7, A2B4C8, A2B4C9, A2B4C10, A2B4C11, A2B4C12, A2B4C13, A2B4C14, A2B4C15, A2B4C16, A2B4C17, A2B4C18, A2B4C19, A2B4C20, A2B4C21, A2B5C1, A2B5C2, A2B5C3, A2B5C4, A2B5C5, A2B5C6, A2B5C7, A2B5C8, A2B5C9, A2B5C10, A2B5C11, A2B5C12, A2B5C13, A2B5C14, A2B5C15, A2B5C16, A2B5C17, A2B5C18, A2B5C19, A2B5C20, A2B5C21, A2B6C1, A2B6C2, A2B6C3, A2B6C4, A2B6C5, A2B6C6, A2B6C7, A2B6C8, A2B6C9, A2B6C10, A2B6C11, A2B6C12, A2B6C13, A2B6C14, A2B6C15, A2B6C16, A2B6C17, A2B6C18, A2B6C19, A2B6C20, A2B6C21, A2B7C1, A2B7C2, A2B7C3, A2B7C4, A2B7C5, A2B7C6, A2B7C7, A2B7C8, A2B7C9, A2B7C10, A2B7C11, A2B7C12, A2B7C13, A2B7C14, A2B7C15, A2B7C16, A2B7C17, A2B7C18, A2B7C19, A2B7C20, A2B7C21, A2B8C1, A2B8C2, A2B8C3, A2B8C4, A2B8C5, A2B8C6, A2B8C7, A2B8C8, A2B8C9, A2B8C10, A2B8C11, A2B8C12, A2B8C13, A2B8C14, A2B8C15, A2B8C16, A2B8C17, A2B8C18, A2B8C19, A2B8C20, A2B8C21, A2B9C1, A2B9C2, A2B9C3, A2B9C4, A2B9C5, A2B9C6, A2B9C7, A2B9C8, A2B9C9, A2B9C10, A2B9C11, A2B9C12, A2B9C13, A2B9C14, A2B9C15, A2B9C16, A2B9C17, A2B9C18, A2B9C19, A2B9C20, A2B9C21, A2B10C1, A2B10C2, A2B10C3, A2B10C4, A2B10C5, A2B10C6, A2B10C7, A2B10C8, A2B10C9, A2B10C10, A2B10C11, A2B10C12, A2B10C13, A2B10C14, A2B10C15, A2B10C16, A2B10C17, A2B10C18, A2B10C19, A2B10C20, A2B10C21, A2B11C1, A2B11C2, A2B11C3, A2B11C4, A2B11C5, A2B11C6, A2B11C7, A2B11C8, A2B11C9, A2B11C10, A2B11C11, A2B11C12, A2B11C13, A2B11C14, A2B11C15, A2B11C16, A2B11C17, A2B11C18, A2B11C19, A2B11C20, A2B11C21, A2B12C1, A2B12C2, A2B12C3, A2B12C4, A2B12C5, A2B12C6, A2B12C7, A2B12C8, A2B12C9, A2B12C10, A2B12C11, A2B12C12, A2B12C13, A2B12C14, A2B12C15, A2B12C16, A2B12C17, A2B12C18, A2B12C19, A2B12C20, A2B12C21, A3B1C1, A3B1C2, A3B1C3, A3B1C4, A3B1C5, A3B1C6, A3B1C7, A3B1C8, A3B1C9, A3B1C10, A3B1C11, A3B1C12, A3B1C13, A3B1C14, A3B1C15, A3B1C16, A3B1C17, A3B1C18, A3B1C19, A3B1C20, A3B1C21, A3B2C1, A3B2C2, A3B2C3, A3B2C4, A3B2C5, A3B2C6, A3B2C7, A3B2C8, A3B2C9, A3B2C10, A3B2C11, A3B2C12, A3B2C13, A3B2C14, A3B2C15, A3B2C16, A3B2C17, A3B2C18, A3B2C19, A3B2C20, A3B2C21, A3B3C1, A3B3C2, A3B3C3, A3B3C4, A3B3C5, A3B3C6, A3B3C7, A3B3C8, A3B3C9, A3B3C10, A3B3C11, A3B3C12, A3B3C13, A3B3C14, A3B3C15, A3B3C16, A3B3C17, A3B3C18, A3B3C19, A3B3C20, A3B3C21, A3B4C1, A3B4C2, A3B4C3, A3B4C4, A3B4C5, A3B4C6, A3B4C7, A3B4C8, A3B4C9, A3B4C10, A3B4C11, A3B4C12, A3B4C13, A3B4C14, A3B4C15, A3B4C16, A3B4C17, A3B4C18, A3B4C19, A3B4C20, A3B4C21, A3B5C1, A3B5C2, A3B5C3, A3B5C4, A3B5C5, A3B5C6, A3B5C7, A3B5C8, A3B5C9, A3B5C10, A3B5C11, A3B5C12, A3B5C13, A3B5C14, A3B5C15, A3B5C16, A3B5C17, A3B5C18, A3B5C19, A3B5C20, A3B5C21, A3B6C1, A3B6C2, A3B6C3, A3B6C4, A3B6C5, A3B6C6, A3B6C7, A3B6C8, A3B6C9, A3B6C10, A3B6C11, A3B6C12, A3B6C13, A3B6C14, A3B6C15, A3B6C16, A3B6C17, A3B6C18, A3B6C19, A3B6C20, A3B6C21, A3B7C1, A3B7C2, A3B7C3, A3B7C4, A3B7C5, A3B7C6, A3B7C7, A3B7C8, A3B7C9, A3B7C10, A3B7C11, A3B7C12, A3B7C13, A3B7C14, A3B7C15, A3B7C16, A3B7C17, A3B7C18, A3B7C19, A3B7C20, A3B7C21, A3B8C1, A3B8C2, A3B8C3, A3B8C4, A3B8C5, A3B8C6, A3B8C7, A3B8C8, A3B8C9, A3B8C10, A3B8C11, A3B8C12, A3B8C13, A3B8C14, A3B8C15, A3B8C16, A3B8C17, A3B8C18, A3B8C19, A3B8C20, A3B8C21, A3B9C1, A3B9C2, A3B9C3, A3B9C4, A3B9C5, A3B9C6, A3B9C7, A3B9C8, A3B9C9, A3B9C10, A3B9C11, A3B9C12, A3B9C13, A3B9C14, A3B9C15, A3B9C16, A3B9C17, A3B9C18, A3B9C19, A3B9C20, A3B9C21, A3B10C1, A3B10C2, A3B10C3, A3B10C4, A3B10C5, A3B10C6, A3B10C7, A3B10C8, A3B10C9, A3B10C10, A3B10C11, A3B10C12, A3B10C13, A3B10C14, A3B10C15, A3B10C16, A3B10C17, A3B10C18, A3B10C19, A3B10C20, A3B10C21, A3B11C1, A3B11C2, A3B11C3, A3B11C4, A3B11C5, A3B11C6, A3B11C7, A3B11C8, A3B11C9, A3B11C10, A3B11C11, A3B11C12, A3B11C13, A3B11C14, A3B11C15, A3B11C16, A3B11C17, A3B11C18, A3B11C19, A3B11C20, A3B11C21, A3B12C1, A3B12C2, A3B12C3, A3B12C4, A3B12C5, A3B12C6, A3B12C7, A3B12C8, A3B12C9, A3B12C10, A3B12C11, A3B12C12, A3B12C13, A3B12C14, A3B12C15, A3B12C16, A3B12C17, A3B12C18, A3B12C19, A3B12C20, A3B12C21, A4B1C1, A4B1C2, A4B1C3, A4B1C4, A4B1C5, A4B1C6, A4B1C7, A4B1C8, A4B1C9, A4B1C10, A4B1C11, A4B1C12, A4B1C13, A4B1C14, A4B1C15, A4B1C16, A4B1C17, A4B1C18

A4B11C4, A4B11C5, A4B11C6, A4B11C7, A4B11C8, A4B11C9, A4B11C10, A4B11C11, A4B11C12, A4B11C13,  
 A4B11C14, A4B11C15, A4B11C16, A4B11C17, A4B11C18, A4B11C19, A4B11C20, A4B11C21, A4B12C1, A4B12C2,  
 A4B12C3, A4B12C4, A4B12C5, A4B12C6, A4B12C7, A4B12C8, A4B12C9, A4B12C10, A4B12C11, A4B12C12,  
 A4B12C13, A4B12C14, A4B12C15, A4B12C16, A4B12C17, A4B12C18, A4B12C19, A4B12C20, A4B12C21, A5B1C1,  
 5 A5B1C2, A5B1C3, A5B1C4, A5B1C5, A5B1C6, A5B1C7, A5B1C8, A5B1C9, A5B1C10, A5B1C11, A5B1C12,  
 A5B1C13, A5B1C14, A5B1C15, A5B1C16, A5B1C17, A5B1C18, A5B1C19, A5B1C20, A5B1C21, A5B2C1, A5B2C2,  
 A5B2C3, A5B2C4, A5B2C5, A5B2C6, A5B2C7, A5B2C8, A5B2C9, A5B2C10, A5B2C11, A5B2C12, A5B2C13,  
 A5B2C14, A5B2C15, A5B2C16, A5B2C17, A5B2C18, A5B2C19, A5B2C20, A5B2C21, A5B3C1, A5B3C2, A5B3C3,  
 A5B3C4, A5B3C5, A5B3C6, A5B3C7, A5B3C8, A5B3C9, A5B3C10, A5B3C11, A5B3C12, A5B3C13, A5B3C14,  
 10 A5B3C15, A5B3C16, A5B3C17, A5B3C18, A5B3C19, A5B3C20, A5B3C21, A5B4C1, A5B4C2, A5B4C3, A5B4C4,  
 A5B4C5, A5B4C6, A5B4C7, A5B4C8, A5B4C9, A5B4C10, A5B4C11, A5B4C12, A5B4C13, A5B4C14, A5B4C15,  
 A5B4C16, A5B4C17, A5B4C18, A5B4C19, A5B4C20, A5B4C21, A5B5C1, A5B5C2, A5B5C3, A5B5C4, A5B5C5,  
 A5B5C6, A5B5C7, A5B5C8, A5B5C9, A5B5C10, A5B5C11, A5B5C12, A5B5C13, A5B5C14, A5B5C15, A5B5C16,  
 A5B5C17, A5B5C18, A5B5C19, A5B5C20, A5B5C21, A5B6C1, A5B6C2, A5B6C3, A5B6C4, A5B6C5, A5B6C6,  
 15 A5B6C7, A5B6C8, A5B6C9, A5B6C10, A5B6C11, A5B6C12, A5B6C13, A5B6C14, A5B6C15, A5B6C16, A5B6C17,  
 A5B6C18, A5B6C19, A5B6C20, A5B6C21, A5B7C1, A5B7C2, A5B7C3, A5B7C4, A5B7C5, A5B7C6, A5B7C7,  
 A5B7C8, A5B7C9, A5B7C10, A5B7C11, A5B7C12, A5B7C13, A5B7C14, A5B7C15, A5B7C16, A5B7C17, A5B7C18,  
 A5B7C19, A5B7C20, A5B7C21, A5B8C1, A5B8C2, A5B8C3, A5B8C4, A5B8C5, A5B8C6, A5B8C7, A5B8C8, A5B8C9,  
 A5B8C10, A5B8C11, A5B8C12, A5B8C13, A5B8C14, A5B8C15, A5B8C16, A5B8C17, A5B8C18, A5B8C19, A5B8C20,  
 20 A5B8C21, A5B9C1, A5B9C2, A5B9C3, A5B9C4, A5B9C5, A5B9C6, A5B9C7, A5B9C8, A5B9C9, A5B9C10, A5B9C11,  
 A5B9C12, A5B9C13, A5B9C14, A5B9C15, A5B9C16, A5B9C17, A5B9C18, A5B9C19, A5B9C20, A5B9C21, A5B10C1,  
 A5B10C2, A5B10C3, A5B10C4, A5B10C5, A5B10C6, A5B10C7, A5B10C8, A5B10C9, A5B10C10, A5B10C11,  
 A5B10C12, A5B10C13, A5B10C14, A5B10C15, A5B10C16, A5B10C17, A5B10C18, A5B10C19, A5B10C20,  
 A5B10C21, A5B11C1, A5B11C2, A5B11C3, A5B11C4, A5B11C5, A5B11C6, A5B11C7, A5B11C8, A5B11C9,  
 25 A5B11C10, A5B11C11, A5B11C12, A5B11C13, A5B11C14, A5B11C15, A5B11C16, A5B11C17, A5B11C18,  
 A5B11C19, A5B11C20, A5B11C21, A5B12C1, A5B12C2, A5B12C3, A5B12C4, A5B12C5, A5B12C6, A5B12C7,  
 A5B12C8, A5B12C9, A5B12C10, A5B12C11, A5B12C12, A5B12C13, A5B12C14, A5B12C15, A5B12C16, A5B12C17,  
 A5B12C18, A5B12C19, A5B12C20, A5B12C21, A6B1C1, A6B1C2, A6B1C3, A6B1C4, A6B1C5, A6B1C6, A6B1C7,  
 A6B1C8, A6B1C9, A6B1C10, A6B1C11, A6B1C12, A6B1C13, A6B1C14, A6B1C15, A6B1C16, A6B1C17, A6B1C18,  
 30 A6B1C19, A6B1C20, A6B1C21, A6B2C1, A6B2C2, A6B2C3, A6B2C4, A6B2C5, A6B2C6, A6B2C7, A6B2C8, A6B2C9,  
 A6B2C10, A6B2C11, A6B2C12, A6B2C13, A6B2C14, A6B2C15, A6B2C16, A6B2C17, A6B2C18, A6B2C19, A6B2C20,  
 A6B2C21, A6B3C1, A6B3C2, A6B3C3, A6B3C4, A6B3C5, A6B3C6, A6B3C7, A6B3C8, A6B3C9, A6B3C10, A6B3C11,  
 A6B3C12, A6B3C13, A6B3C14, A6B3C15, A6B3C16, A6B3C17, A6B3C18, A6B3C19, A6B3C20, A6B3C21, A6B4C1,  
 A6B4C2, A6B4C3, A6B4C4, A6B4C5, A6B4C6, A6B4C7, A6B4C8, A6B4C9, A6B4C10, A6B4C11, A6B4C12,  
 35 A6B4C13, A6B4C14, A6B4C15, A6B4C16, A6B4C17, A6B4C18, A6B4C19, A6B4C20, A6B4C21, A6B5C1, A6B5C2,  
 A6B5C3, A6B5C4, A6B5C5, A6B5C6, A6B5C7, A6B5C8, A6B5C9, A6B5C10, A6B5C11, A6B5C12, A6B5C13,  
 A6B5C14, A6B5C15, A6B5C16, A6B5C17, A6B5C18, A6B5C19, A6B5C20, A6B5C21, A6B6C1, A6B6C2, A6B6C3,  
 A6B6C4, A6B6C5, A6B6C6, A6B6C7, A6B6C8, A6B6C9, A6B6C10, A6B6C11, A6B6C12, A6B6C13, A6B6C14,  
 A6B6C15, A6B6C16, A6B6C17, A6B6C18, A6B6C19, A6B6C20, A6B6C21, A6B7C1, A6B7C2, A6B7C3, A6B7C4,  
 40 A6B7C5, A6B7C6, A6B7C7, A6B7C8, A6B7C9, A6B7C10, A6B7C11, A6B7C12, A6B7C13, A6B7C14, A6B7C15,  
 A6B7C16, A6B7C17, A6B7C18, A6B7C19, A6B7C20, A6B7C21, A6B8C1, A6B8C2, A6B8C3, A6B8C4, A6B8C5,  
 A6B8C6, A6B8C7, A6B8C8, A6B8C9, A6B8C10, A6B8C11, A6B8C12, A6B8C13, A6B8C14, A6B8C15, A6B8C16,  
 A6B8C17, A6B8C18, A6B8C19, A6B8C20, A6B8C21, A6B9C1, A6B9C2, A6B9C3, A6B9C4, A6B9C5, A6B9C6,  
 A6B9C7, A6B9C8, A6B9C9, A6B9C10, A6B9C11, A6B9C12, A6B9C13, A6B9C14, A6B9C15, A6B9C16, A6B9C17,  
 45 A6B9C18, A6B9C19, A6B9C20, A6B9C21, A6B10C1, A6B10C2, A6B10C3, A6B10C4, A6B10C5, A6B10C6, A6B10C7,  
 A6B10C8, A6B10C9, A6B10C10, A6B10C11, A6B10C12, A6B10C13, A6B10C14, A6B10C15, A6B10C16, A6B10C17,  
 A6B10C18, A6B10C19, A6B10C20, A6B10C21, A6B11C1, A6B11C2, A6B11C3, A6B11C4, A6B11C5, A6B11C6,  
 A6B11C7, A6B11C8, A6B11C9, A6B11C10, A6B11C11, A6B11C12, A6B11C13, A6B11C14, A6B11C15, A6B11C16,  
 A6B11C17, A6B11C18, A6B11C19, A6B11C20, A6B11C21, A6B12C1, A6B12C2, A6B12C3, A6B12C4, A6B12C5,  
 50 A6B12C6, A6B12C7, A6B12C8, A6B12C9, A6B12C10, A6B12C11, A6B12C12, A6B12C13, A6B12C14, A6B12C15,  
 A6B12C16, A6B12C17, A6B12C18, A6B12C19, A6B12C20, A6B12C21, A7B1C1, A7B1C2, A7B1C3, A7B1C4,  
 A7B1C5, A7B1C6, A7B1C7, A7B1C8, A7B1C9, A7B1C10, A7B1C11, A7B1C12, A7B1C13, A7B1C14, A7B1C15,  
 A7B1C16, A7B1C17, A7B1C18, A7B1C19, A7B1C20, A7B1C21, A7B2C1, A7B2C2, A7B2C3, A7B2C4, A7B2C5,  
 A7B2C6, A7B2C7, A7B2C8, A7B2C9, A7B2C10, A7B2C11, A7B2C12, A7B2C13, A7B2C14, A7B2C15, A7B2C16,  
 55 A7B2C17, A7B2C18, A7B2C19, A7B2C20, A7B2C21, A7B3C1, A7B3C2, A7B3C3, A7B3C4, A7B3C5, A7B3C6,  
 A7B3C7, A7B3C8, A7B3C9, A7B3C10, A7B3C11, A7B3C12, A7B3C13, A7B3C14, A7B3C15, A7B3C16, A7B3C17,  
 A7B3C18, A7B3C19, A7B3C20, A7B3C21, A7B4C1, A7B4C2, A7B4C3, A7B4C4, A7B4C5, A7B4C6, A7B4C7,  
 A7B4C8, A7B4C9, A7B4C10, A7B4C11, A7B4C12, A7B4C13, A7B4C14, A7B4C15, A7B4C16, A7B4C17, A7B4C18,  
 A7B4C19, A7B4C20, A7B4C21, A7B5C1, A7B5C2, A7B5C3, A7B5C4, A7B5C5, A7B5C6, A7B5C7, A7B5C8, A7B5C9,  
 60 A7B5C10, A7B5C11, A7B5C12, A7B5C13, A7B5C14, A7B5C15, A7B5C16, A7B5C17, A7B5C18, A7B5C19, A7B5C20,  
 A7B5C21, A7B6C1, A7B6C2, A7B6C3, A7B6C4, A7B6C5, A7B6C6, A7B6C7, A7B6C8, A7B6C9, A7B6C10, A7B6C11,  
 A7B6C12, A7B6C13, A7B6C14, A7B6C15, A7B6C16, A7B6C17, A7B6C18, A7B6C19, A7B6C20, A7B6C21, A7B7C1,  
 A7B7C2, A7B7C3, A7B7C4, A7B7C5, A7B7C6, A7B7C7, A7B7C8, A7B7C9, A7B7C10, A7B7C11, A7B7C12,  
 A7B7C13, A7B7C14, A7B7C15, A7B7C16, A7B7C17, A7B7C18, A7B7C19, A7B7C20, A7B7C21, A7B8C1, A7B8C2,  
 65 A7B8C3, A7B8C4, A7B8C5, A7B8C6, A7B8C7, A7B8C8, A7B8C9, A7B8C10, A7B8C11, A7B8C12, A7B8C13,  
 A7B8C14, A7B8C15, A7B8C16, A7B8C17, A7B8C18, A7B8C19, A7B8C20, A7B8C21, A7B9C1, A7B9C2, A7B9C3,

5 A7B9C4, A7B9C5, A7B9C6, A7B9C7, A7B9C8, A7B9C9, A7B9C10, A7B9C11, A7B9C12, A7B9C13, A7B9C14, A7B9C15, A7B9C16, A7B9C17, A7B9C18, A7B9C19, A7B9C20, A7B9C21, A7B10C1, A7B10C2, A7B10C3, A7B10C4, A7B10C5, A7B10C6, A7B10C7, A7B10C8, A7B10C9, A7B10C10, A7B10C11, A7B10C12, A7B10C13, A7B10C14, A7B10C15, A7B10C16, A7B10C17, A7B10C18, A7B10C19, A7B10C20, A7B10C21, A7B11C1, A7B11C2, A7B11C3, A7B11C4, A7B11C5, A7B11C6, A7B11C7, A7B11C8, A7B11C9, A7B11C10, A7B11C11, A7B11C12, A7B11C13, A7B11C14, A7B11C15, A7B11C16, A7B11C17, A7B11C18, A7B11C19, A7B11C20, A7B11C21, A7B12C1, A7B12C2, A7B12C3, A7B12C4, A7B12C5, A7B12C6, A7B12C7, A7B12C8, A7B12C9, A7B12C10, A7B12C11, A7B12C12, A7B12C13, A7B12C14, A7B12C15, A7B12C16, A7B12C17, A7B12C18, A7B12C19, A7B12C20, A7B12C21, A8B1C1, A8B1C2, A8B1C3, A8B1C4, A8B1C5, A8B1C6, A8B1C7, A8B1C8, A8B1C9, A8B1C10, A8B1C11, A8B1C12, A8B1C13, A8B1C14, A8B1C15, A8B1C16, A8B1C17, A8B1C18, A8B1C19, A8B1C20, A8B1C21, A8B2C1, A8B2C2, A8B2C3, A8B2C4, A8B2C5, A8B2C6, A8B2C7, A8B2C8, A8B2C9, A8B2C10, A8B2C11, A8B2C12, A8B2C13, A8B2C14, A8B2C15, A8B2C16, A8B2C17, A8B2C18, A8B2C19, A8B2C20, A8B2C21, A8B3C1, A8B3C2, A8B3C3, A8B3C4, A8B3C5, A8B3C6, A8B3C7, A8B3C8, A8B3C9, A8B3C10, A8B3C11, A8B3C12, A8B3C13, A8B3C14, A8B3C15, A8B3C16, A8B3C17, A8B3C18, A8B3C19, A8B3C20, A8B3C21, A8B4C1, A8B4C2, A8B4C3, A8B4C4, A8B4C5, A8B4C6, A8B4C7, A8B4C8, A8B4C9, A8B4C10, A8B4C11, A8B4C12, A8B4C13, A8B4C14, A8B4C15, A8B4C16, A8B4C17, A8B4C18, A8B4C19, A8B4C20, A8B4C21, A8B5C1, A8B5C2, A8B5C3, A8B5C4, A8B5C5, A8B5C6, A8B5C7, A8B5C8, A8B5C9, A8B5C10, A8B5C11, A8B5C12, A8B5C13, A8B5C14, A8B5C15, A8B5C16, A8B5C17, A8B5C18, A8B5C19, A8B5C20, A8B5C21, A8B6C1, A8B6C2, A8B6C3, A8B6C4, A8B6C5, A8B6C6, A8B6C7, A8B6C8, A8B6C9, A8B6C10, A8B6C11, A8B6C12, A8B6C13, A8B6C14, A8B6C15, A8B6C16, A8B6C17, A8B6C18, A8B6C19, A8B6C20, A8B6C21, A8B7C1, A8B7C2, A8B7C3, A8B7C4, A8B7C5, A8B7C6, A8B7C7, A8B7C8, A8B7C9, A8B7C10, A8B7C11, A8B7C12, A8B7C13, A8B7C14, A8B7C15, A8B7C16, A8B7C17, A8B7C18, A8B7C19, A8B7C20, A8B7C21, A8B8C1, A8B8C2, A8B8C3, A8B8C4, A8B8C5, A8B8C6, A8B8C7, A8B8C8, A8B8C9, A8B8C10, A8B8C11, A8B8C12, A8B8C13, A8B8C14, A8B8C15, A8B8C16, A8B8C17, A8B8C18, A8B8C19, A8B8C20, A8B8C21, A8B9C1, A8B9C2, A8B9C3, A8B9C4, A8B9C5, A8B9C6, A8B9C7, A8B9C8, A8B9C9, A8B9C10, A8B9C11, A8B9C12, A8B9C13, A8B9C14, A8B9C15, A8B9C16, A8B9C17, A8B9C18, A8B9C19, A8B9C20, A8B9C21, A8B10C1, A8B10C2, A8B10C3, A8B10C4, A8B10C5, A8B10C6, A8B10C7, A8B10C8, A8B10C9, A8B10C10, A8B10C11, A8B10C12, A8B10C13, A8B10C14, A8B10C15, A8B10C16, A8B10C17, A8B10C18, A8B10C19, A8B10C20, A8B10C21, A8B11C1, A8B11C2, A8B11C3, A8B11C4, A8B11C5, A8B11C6, A8B11C7, A8B11C8, A8B11C9, A8B11C10, A8B11C11, A8B11C12, A8B11C13, A8B11C14, A8B11C15, A8B11C16, A8B11C17, A8B11C18, A8B11C19, A8B11C20, A8B11C21, A8B12C1, A8B12C2, A8B12C3, A8B12C4, A8B12C5, A8B12C6, A8B12C7, A8B12C8, A8B12C9, A8B12C10, A8B12C11, A8B12C12, A8B12C13, A8B12C14, A8B12C15, A8B12C16, A8B12C17, A8B12C18, A8B12C19, A8B12C20, A8B12C21, A9B1C1, A9B1C2, A9B1C3, A9B1C4, A9B1C5, A9B1C6, A9B1C7, A9B1C8, A9B1C9, A9B1C10, A9B1C11, A9B1C12, A9B1C13, A9B1C14, A9B1C15, A9B1C16, A9B1C17, A9B1C18, A9B1C19, A9B1C20, A9B1C21, A9B2C1, A9B2C2, A9B2C3, A9B2C4, A9B2C5, A9B2C6, A9B2C7, A9B2C8, A9B2C9, A9B2C10, A9B2C11, A9B2C12, A9B2C13, A9B2C14, A9B2C15, A9B2C16, A9B2C17, A9B2C18, A9B2C19, A9B2C20, A9B2C21, A9B3C1, A9B3C2, A9B3C3, A9B3C4, A9B3C5, A9B3C6, A9B3C7, A9B3C8, A9B3C9, A9B3C10, A9B3C11, A9B3C12, A9B3C13, A9B3C14, A9B3C15, A9B3C16, A9B3C17, A9B3C18, A9B3C19, A9B3C20, A9B3C21, A9B4C1, A9B4C2, A9B4C3, A9B4C4, A9B4C5, A9B4C6, A9B4C7, A9B4C8, A9B4C9, A9B4C10, A9B4C11, A9B4C12, A9B4C13, A9B4C14, A9B4C15, A9B4C16, A9B4C17, A9B4C18, A9B4C19, A9B4C20, A9B4C21, A9B5C1, A9B5C2, A9B5C3, A9B5C4, A9B5C5, A9B5C6, A9B5C7, A9B5C8, A9B5C9, A9B5C10, A9B5C11, A9B5C12, A9B5C13, A9B5C14, A9B5C15, A9B5C16, A9B5C17, A9B5C18, A9B5C19, A9B5C20, A9B5C21, A9B6C1, A9B6C2, A9B6C3, A9B6C4, A9B6C5, A9B6C6, A9B6C7, A9B6C8, A9B6C9, A9B6C10, A9B6C11, A9B6C12, A9B6C13, A9B6C14, A9B6C15, A9B6C16, A9B6C17, A9B6C18, A9B6C19, A9B6C20, A9B6C21, A9B7C1, A9B7C2, A9B7C3, A9B7C4, A9B7C5, A9B7C6, A9B7C7, A9B7C8, A9B7C9, A9B7C10, A9B7C11, A9B7C12, A9B7C13, A9B7C14, A9B7C15, A9B7C16, A9B7C17, A9B7C18, A9B7C19, A9B7C20, A9B7C21, A9B8C1, A9B8C2, A9B8C3, A9B8C4, A9B8C5, A9B8C6, A9B8C7, A9B8C8, A9B8C9, A9B8C10, A9B8C11, A9B8C12, A9B8C13, A9B8C14, A9B8C15, A9B8C16, A9B8C17, A9B8C18, A9B8C19, A9B8C20, A9B8C21, A9B9C1, A9B9C2, A9B9C3, A9B9C4, A9B9C5, A9B9C6, A9B9C7, A9B9C8, A9B9C9, A9B9C10, A9B9C11, A9B9C12, A9B9C13, A9B9C14, A9B9C15, A9B9C16, A9B9C17, A9B9C18, A9B9C19, A9B9C20, A9B9C21, A9B10C1, A9B10C2, A9B10C3, A9B10C4, A9B10C5, A9B10C6, A9B10C7, A9B10C8, A9B10C9, A9B10C10, A9B10C11, A9B10C12, A9B10C13, A9B10C14, A9B10C15, A9B10C16, A9B10C17, A9B10C18, A9B10C19, A9B10C20, A9B10C21, A9B11C1, A9B11C2, A9B11C3, A9B11C4, A9B11C5, A9B11C6, A9B11C7, A9B11C8, A9B11C9, A9B11C10, A9B11C11, A9B11C12, A9B11C13, A9B11C14, A9B11C15, A9B11C16, A9B11C17, A9B11C18, A9B11C19, A9B11C20, A9B11C21, A9B12C1, A9B12C2, A9B12C3, A9B12C4, A9B12C5, A9B12C6, A9B12C7, A9B12C8, A9B12C9, A9B12C10, A9B12C11, A9B12C12, A9B12C13, A9B12C14, A9B12C15, A9B12C16, A9B12C17, A9B12C18, A9B12C19, A9B12C20, A9B12C21, A10B1C1, A10B1C2, A10B1C3, A10B1C4, A10B1C5, A10B1C6, A10B1C7, A10B1C8, A10B1C9, A10B1C10, A10B1C11, A10B1C12, A10B1C13, A10B1C14, A10B1C15, A10B1C16, A10B1C17, A10B1C18, A10B1C19, A10B1C20, A10B1C21, A10B2C1, A10B2C2, A10B2C3, A10B2C4, A10B2C5, A10B2C6, A10B2C7, A10B2C8, A10B2C9, A10B2C10, A10B2C11, A10B2C12, A10B2C13, A10B2C14, A10B2C15, A10B2C16, A10B2C17, A10B2C18, A10B2C19, A10B2C20, A10B2C21, A10B3C1, A10B3C2, A10B3C3, A10B3C4, A10B3C5, A10B3C6, A10B3C7, A10B3C8, A10B3C9, A10B3C10, A10B3C11, A10B3C12, A10B3C13, A10B3C14, A10B3C15, A10B3C16, A10B3C17, A10B3C18, A10B3C19, A10B3C20, A10B3C21, A10B4C1, A10B4C2, A10B4C3, A10B4C4, A10B4C5, A10B4C6, A10B4C7, A10B4C8, A10B4C9, A10B4C10, A10B4C11, A10B4C12, A10B4C13, A10B4C14, A10B4C15, A10B4C16, A10B4C17, A10B4C18, A10B4C19, A10B4C20, A10B4C21, A10B5C1, A10B5C2, A10B5C3, A10B5C4, A10B5C5, A10B5C6, A10B5C7, A10B5C8, A10B5C9, A10B5C10, A10B5C11, A10B5C12, A10B5C13, A10B5C14, A10B5C15, A10B5C16, A10B5C17, A10B5C18, A10B5C19, A10B5C20, A10B5C21, A10B6C1, A10B6C2, A10B6C3, A10B6C4, A10B6C5, A10B6C6,



5 A10B6C7, A10B6C8, A10B6C9, A10B6C10, A10B6C11, A10B6C12, A10B6C13, A10B6C14, A10B6C15, A10B6C16, A10B6C17, A10B6C18, A10B6C19, A10B6C20, A10B6C21, A10B7C1, A10B7C2, A10B7C3, A10B7C4, A10B7C5, A10B7C6, A10B7C7, A10B7C8, A10B7C9, A10B7C10, A10B7C11, A10B7C12, A10B7C13, A10B7C14, A10B7C15, A10B7C16, A10B7C17, A10B7C18, A10B7C19, A10B7C20, A10B7C21, A10B8C1, A10B8C2, A10B8C3, A10B8C4, A10B8C5, A10B8C6, A10B8C7, A10B8C8, A10B8C9, A10B8C10, A10B8C11, A10B8C12, A10B8C13, A10B8C14, A10B8C15, A10B8C16, A10B8C17, A10B8C18, A10B8C19, A10B8C20, A10B8C21, A10B9C1, A10B9C2, A10B9C3, A10B9C4, A10B9C5, A10B9C6, A10B9C7, A10B9C8, A10B9C9, A10B9C10, A10B9C11, A10B9C12, A10B9C13, A10B9C14, A10B9C15, A10B9C16, A10B9C17, A10B9C18, A10B9C19, A10B9C20, A10B9C21, A10B10C1, A10B10C2, A10B10C3, A10B10C4, A10B10C5, A10B10C6, A10B10C7, A10B10C8, A10B10C9, A10B10C10, A10B10C11, A10B10C12, A10B10C13, A10B10C14, A10B10C15, A10B10C16, A10B10C17, A10B10C18, A10B10C19, A10B10C20, A10B10C21, A10B11C1, A10B11C2, A10B11C3, A10B11C4, A10B11C5, A10B11C6, A10B11C7, A10B11C8, A10B11C9, A10B11C10, A10B11C11, A10B11C12, A10B11C13, A10B11C14, A10B11C15, A10B11C16, A10B11C17, A10B11C18, A10B11C19, A10B11C20, A10B11C21, A10B12C1, A10B12C2, A10B12C3, A10B12C4, A10B12C5, A10B12C6, A10B12C7, A10B12C8, A10B12C9, A10B12C10, A10B12C11, A10B12C12, A10B12C13, A10B12C14, A10B12C15, A10B12C16, A10B12C17, A10B12C18, A10B12C19, A10B12C20, A10B12C21, A11B1C1, A11B1C2, A11B1C3, A11B1C4, A11B1C5, A11B1C6, A11B1C7, A11B1C8, A11B1C9, A11B1C10, A11B1C11, A11B1C12, A11B1C13, A11B1C14, A11B1C15, A11B1C16, A11B1C17, A11B1C18, A11B1C19, A11B1C20, A11B1C21, A11B2C1, A11B2C2, A11B2C3, A11B2C4, A11B2C5, A11B2C6, A11B2C7, A11B2C8, A11B2C9, A11B2C10, A11B2C11, A11B2C12, A11B2C13, A11B2C14, A11B2C15, A11B2C16, A11B2C17, A11B2C18, A11B2C19, A11B2C20, A11B2C21, A11B3C1, A11B3C2, A11B3C3, A11B3C4, A11B3C5, A11B3C6, A11B3C7, A11B3C8, A11B3C9, A11B3C10, A11B3C11, A11B3C12, A11B3C13, A11B3C14, A11B3C15, A11B3C16, A11B3C17, A11B3C18, A11B3C19, A11B3C20, A11B3C21, A11B4C1, A11B4C2, A11B4C3, A11B4C4, A11B4C5, A11B4C6, A11B4C7, A11B4C8, A11B4C9, A11B4C10, A11B4C11, A11B4C12, A11B4C13, A11B4C14, A11B4C15, A11B4C16, A11B4C17, A11B4C18, A11B4C19, A11B4C20, A11B4C21, A11B5C1, A11B5C2, A11B5C3, A11B5C4, A11B5C5, A11B5C6, A11B5C7, A11B5C8, A11B5C9, A11B5C10, A11B5C11, A11B5C12, A11B5C13, A11B5C14, A11B5C15, A11B5C16, A11B5C17, A11B5C18, A11B5C19, A11B5C20, A11B5C21, A11B6C1, A11B6C2, A11B6C3, A11B6C4, A11B6C5, A11B6C6, A11B6C7, A11B6C8, A11B6C9, A11B6C10, A11B6C11, A11B6C12, A11B6C13, A11B6C14, A11B6C15, A11B6C16, A11B6C17, A11B6C18, A11B6C19, A11B6C20, A11B6C21, A11B7C1, A11B7C2, A11B7C3, A11B7C4, A11B7C5, A11B7C6, A11B7C7, A11B7C8, A11B7C9, A11B7C10, A11B7C11, A11B7C12, A11B7C13, A11B7C14, A11B7C15, A11B7C16, A11B7C17, A11B7C18, A11B7C19, A11B7C20, A11B7C21, A11B8C1, A11B8C2, A11B8C3, A11B8C4, A11B8C5, A11B8C6, A11B8C7, A11B8C8, A11B8C9, A11B8C10, A11B8C11, A11B8C12, A11B8C13, A11B8C14, A11B8C15, A11B8C16, A11B8C17, A11B8C18, A11B8C19, A11B8C20, A11B8C21, A11B9C1, A11B9C2, A11B9C3, A11B9C4, A11B9C5, A11B9C6, A11B9C7, A11B9C8, A11B9C9, A11B9C10, A11B9C11, A11B9C12, A11B9C13, A11B9C14, A11B9C15, A11B9C16, A11B9C17, A11B9C18, A11B9C19, A11B9C20, A11B9C21, A11B10C1, A11B10C2, A11B10C3, A11B10C4, A11B10C5, A11B10C6, A11B10C7, A11B10C8, A11B10C9, A11B10C10, A11B10C11, A11B10C12, A11B10C13, A11B10C14, A11B10C15, A11B10C16, A11B10C17, A11B10C18, A11B10C19, A11B10C20, A11B10C21, A11B11C1, A11B11C2, A11B11C3, A11B11C4, A11B11C5, A11B11C6, A11B11C7, A11B11C8, A11B11C9, A11B11C10, A11B11C11, A11B11C12, A11B11C13, A11B11C14, A11B11C15, A11B11C16, A11B11C17, A11B11C18, A11B11C19, A11B11C20, A11B11C21, A11B12C1, A11B12C2, A11B12C3, A11B12C4, A11B12C5, A11B12C6, A11B12C7, A11B12C8, A11B12C9, A11B12C10, A11B12C11, A11B12C12, A11B12C13, A11B12C14, A11B12C15, A11B12C16, A11B12C17, A11B12C18, A11B12C19, A11B12C20, o A11B12C21.

Agentes de ejemplo usados en las combinaciones

45 En el presente documento se describen métodos y composiciones que incluyen una combinación de uno, dos o más de: (i) un agente que potencia la presentación de antígenos (por ejemplo, *antígeno tumoral*); (ii) *un agente que potencia una respuesta de células efectoras* (por ejemplo, activación y/o movilización de células B y/o células T); o (iii) un agente que disminuye la inmunosupresión tumoral, tratándose así el trastorno, por ejemplo, la *condición o trastorno hiperproliferativo* (por ejemplo, *el cáncer*).

50 En algunas realizaciones, uno o más de los agentes de (i), (ii) y/o (iii) descritos en el presente documento se puede usar en combinación con un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento).

Agentes de ejemplo que se pueden usar en estas combinaciones se proporcionan en el presente documento.

*Agonistas de STING de ejemplo.*

55 En una realización, la combinación incluye un agonista de STING. En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de mama, un carcinoma de células escamosas, un melanoma, un cáncer de ovario, un carcinoma de trompas de Falopio, un carcinoma peritoneal, un sarcoma de tejido blando, un melanoma, un cáncer de mama, un cáncer de esófago, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer endometrial, un cáncer cervical, o un carcinoma de células basales), por ejemplo, un tumor maligno hematológico (por ejemplo, una leucemia (por ejemplo, una leucemia linfocítica crónica (CLL), o un linfoma (por ejemplo, un linfoma de células B de zona marginal, un linfoma linfocítico pequeño, un linfoma folicular, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin)).

En algunas realizaciones, el agonista de STING es dinucleótido cíclico, por ejemplo, un dinucleótido cíclico que comprende nucleobases de purina o pirimidina (por ejemplo, adenosina, guanina, uracilo, timina, citosina o nucleobases). En algunas realizaciones, las nucleobases del dinucleótido cíclico comprenden la misma nucleobase o nucleobases diferentes.

- 5 En algunas realizaciones, el agonista de STING comprende una nucleobase de adenosina o guanosina. En algunas realizaciones, el agonista de STING comprende una nucleobase de adenosina y una nucleobase de guanosina. En algunas realizaciones, el agonista de STING comprende dos nucleobases de adenosina o dos nucleobases de guanosina.

- 10 En algunas realizaciones, el agonista de STING comprende un dinucleótido cíclico modificado, por ejemplo, que comprende una nucleobase modificada, una ribosa modificada o un enlace fosfato modificado. En algunas realizaciones, el dinucleótido cíclico modificado comprende un enlace fosfato modificado, por ejemplo, un tiofosfato.

- 15 En algunas realizaciones, el agonista de STING comprende un dinucleótido cíclico (por ejemplo, un dinucleótido cíclico modificado) con enlaces fosfato 2',5' o 3',5'. *En algunas realizaciones, el agonista de STING comprende un dinucleótido cíclico* (por ejemplo, un dinucleótido cíclico modificado) con estereoquímica Rp o Sp en torno a los enlaces fosfato.

- 20 En algunas realizaciones, el agonista de STING es Rp,Rp ditio 2',3' c-di-AMP (por ejemplo, Rp,Rp-ditio c-[A(2',5')pA(3',5')p]), o un análogo de dinucleótido cíclico del mismo. En algunas realizaciones, el agonista de STING es un compuesto representado en la Publicación de Patente de Estados Unidos No. US2015/0056224 (por ejemplo, un compuesto en la Figura 2c, por ejemplo, el compuesto 21 o el compuesto 22). En algunas realizaciones, el agonista de STING es c-[G(2',5')pG(3',5')p], una ribosa ditio sustituida en O, o un derivado de la misma, o es un compuesto representado en la Fig. 4 de las Publicaciones PCT No. WO 2014/189805 y WO 2014/189806. En algunas realizaciones, el agonista de STING es c-[A(2',5')pA(3',5')p], una ribosa ditio sustituida en O, o un derivado de la misma, o es un compuesto representado en la Fig. 5 de las Publicaciones PCT No. WO 2014/189805 y WO 2014/189806. En algunas realizaciones, el agonista de STING es c-[G(2',5')pA(3',5')p], una ribosa ditio sustituida en O, o un derivado de la misma, o es un compuesto representado en la Fig. 5 de las Publicaciones PCT No. WO 2014/189805 y WO 2014/189806. En algunas realizaciones, el agonista de STING es de 2'-O-propargil-ciclic-[A(2',5')pA(3',5')p] (2'-O-propargil- ML-CDA) o un compuesto representado en la Fig. 7 de la Publicación PCT No. WO 2014/189806.

Otros agonistas de STING de ejemplo se divulgan, por ejemplo, en las Publicaciones PCT No. WO 2014/189805 y WO 2014/189806, y en la Publicación de Estados Unidos 2015/0056225.

- 30 Agonistas de TLR de ejemplo

- 35 En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un agonista del receptor de tipo Toll (TLR). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de mama, un carcinoma de células escamosas, un melanoma, un cáncer de ovario, un carcinoma de trompas de Falopio, un carcinoma peritoneal, un sarcoma de tejido blando, un melanoma, un cáncer de mama, un cáncer de esófago, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer endometrial, un cáncer cervical, o un carcinoma de células basales), por ejemplo, un tumor maligno hematológico (por ejemplo, una leucemia (por ejemplo, una leucemia linfocítica crónica (CLL), o un linfoma (por ejemplo, un linfoma de células B de zona marginal, un linfoma linfocítico pequeño, un linfoma folicular, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin)).

- 40 Los TLR son una familia de receptores de reconocimiento de patrones que fueron inicialmente identificados como sensores del sistema inmunitario innato que reconocen patógenos microbianos. En los humanos, los TLR incluyen TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9 y TLR-10. TLR-1, -2, -4, -5 y -6 se expresan en la superficie de las células y TLR-3, -7/8 y -9 se expresan con el compartimento de ER. Es posible identificar subconjuntos de células dendríticas humanas con base en los distintos patrones de expresión de TLR. El subconjunto mieloide o "convencional" de células dendríticas humanas expresan TLR 1-8 y el subconjunto plasmacitoide de células dendríticas expresa solamente TLR-7 y TLR-9. La unión de ligandos a los TLR provoca una cascada de vías de señalización intracelular que inducen la producción de factores que intervienen en la inflamación y la inmunidad. Tras la estimulación, el subconjunto mieloide y el subconjunto plasmacitoide de células dendríticas humanas producen la sensibilización de células T CD4+ y CD8 específicas de antígeno y la activación de células NK y células T, respectivamente.

En algunas realizaciones, el agonista de TLR se elige entre uno o más de un agonista de TLR-1, un agonista de TLR-2, un agonista de TLR-3, un agonista de TLR-4, un agonista de TLR-5, un agonista de TLR-6, un agonista de TLR-7, un agonista de TLR-8, un agonista de TLR-9, un agonista de TLR-10, un agonista de TLR-1/2, un agonista de TLR-2/6 o un agonista de TLR-7/8. En una realización, el agonista de TLR es un agonista de TLR7.

- 55 En algunas realizaciones, el agonista de TLR es imiquimod o 3-(2-metilpropil)-3,5,8-triazatriciclo[7.4.0.02,6] trideca-1(9),2(6),4,7,10,12-hexaen-7-amina. Imiquimod o 3-(2-metilpropil)-3,5,8-triazatriciclo[7.4.0.02,6] trideca-1(9),2(6),4,7,10,12-hexaen-7-amina se puede unir y activar TLR-7 y/o TLR-8.

En algunas realizaciones, el agonista de TLR es 852A. 852A se divulga, por ejemplo, en Inglesfield *et al.* *J Interferon Cytokine Res.* 2008;28(4): 253-63. 852A se puede unir y activar TLR-7 y/o TLR-8.

En algunas realizaciones, el agonista de TLR es el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). BCG se puede unir y activar TLR-9.

5 En algunas realizaciones, el agonista de TLR es EMD 120108. EMD 120108 es un oligonucleótido sintético que contiene oligodesoxinucleótido fosforotioato. EMD 120108 se puede unir y activar TLR-9, por ejemplo, en monocitos/macrófagos, células dendríticas (DCs) y células B plasmacitoides, iniciando vías de señalización inmunitarias, activando células B e induciendo la producción de citoquinas de células T colaboradoras.

10 En algunas realizaciones, el agonista de TLR es IMO-2055. IMO-2055 es un oligonucleótido sintético que contiene dinucleótidos CpG no metilados. Imitando secuencias de CpG no metilados en ADN bacteriano, IMO-2055 se puede unir y activar TLR-9, por ejemplo, en monocitos/macrófagos, células dendríticas (DCs) y células B plasmacitoides, iniciando vías de señalización inmunitarias, activando células B e induciendo la producción de citoquinas de células T colaboradoras.

15 Otros agonistas de TLR de ejemplo que se pueden usar en combinación incluyen, por ejemplo, agonistas de TLR-1/2 (por ejemplo, Pam3Cys), agonistas de TLR-2 (por ejemplo, CFA, MALP2, Pam2Cys, FSL-1 o Hib-OMPC), agonistas de TLR-3 (por ejemplo, ácido poliinosina-policitidílico (Poli I:C), ácido poliadenilico-poliuridílico (poli AU), ácido poliinosinico-policitidílico estabilizado con poli-L-lisina y carboximetilcelulosa (Hiltonol®)), agonistas de TLR-4 (por ejemplo, monofosforil lípido AA (MPL), LPS, sialil-Tn (STn)), agonistas de TLR-5 (por ejemplo, flagelina bacteriana),  
20 agonistas TLR-7 (por ejemplo imiquimod), agonistas de TLR-7/8 (por ejemplo resiquimod o loxoribina) y agonistas de TLR-9 (por ejemplo dinucleótido CpG no metilado (CpG-ODN)).

En otra realización, el agonista de TLR se usa en combinación con un agonista de GTR, por ejemplo, tal como se describe en WO2004060319 y en la Publicación Internacional No.: WO2014012479.

Inhibidores de VEGFR de ejemplo

25 En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un inhibidor de uno o más de VEGFR (por ejemplo, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) o VEGF). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un melanoma, un cáncer de mama, un cáncer de colon, un cáncer de esófago, un tumor del estroma gastrointestinal (GIST), un cáncer de riñón (por ejemplo, un cáncer de células renales), un cáncer de hígado, un cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), un  
30 cáncer de ovario, un cáncer pancreático, un cáncer de próstata o un cáncer de estómago), por ejemplo, un tumor maligno hematológico (por ejemplo, un linfoma).

En algunas realizaciones, el inhibidor de VEGFR es vatalanib succinato (Compuesto A47) o un compuesto divulgado en el documento EP 296122.

35 En una realización, el inhibidor de VEGFR es uno o más de VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT o quinasa Raf C, 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Compuesto A37) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/030377.

Otros inhibidores de ejemplo de la vía de VEGFR que se pueden usar en las combinaciones descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, bevacizumab (Avastin®), axitinib (INLYTA®); alaninato brivanib (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi)propan-2-il)2-aminopropanoato);  
40 sorafenib (NEXAVAR®); pazopanib (VOTRIENT®); malato de sunitinib (SUTENT®); cediranib (AZD2171, CAS 288383-20-1); vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4); foretinib (GSK1363089); telatinib (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); apatinib (YN968D1, CAS 811803-05-1); imatinib (Gleevec); ponatinib (AP24534, CAS 943319-70-8); tivozanib (AV951, CAS 475108-18 -0); regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); dihidrocloruro vatalanib (PTK787, CAS 212141-51-0); brivanib (BMS-540215, CAS 649735-46-6); vandetanib (CAPRELSA® o AZD6474); difosfato motesanib (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridincarboxamida, descrito en la publicación PCT No. WO 02/066470); dovitinib ácido dilactico (TKI258, CAS 852433-84-2); linfanib (ABT869, CAS 796967-16-3); cabozantinib (XL184, CAS 849217-68-1); lestaurtinib (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinacarboxamida (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-amino-1-((4-((3-metoxifenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol (BMS690514); N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[[[3aa,5b,6aa]-octahidro-2-metilciclopenta[c]pirrol-5-il]metoxi]-4-quinazolinamina (XL647, CAS 781613-23-8); 4-metil-3-[[[1-metil-6-(3-piridinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]amino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida (BH712, CAS 940310-85-0); aflibercept (EYLEA®) y endostatina (ENDOSTAR®).

Anticuerpos anti-VEGF de ejemplo que se pueden usar en las combinaciones descritas en este documento incluyen, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal que se une al mismo epítopo que el anticuerpo monoclonal anti-VEGF A4.6.1 producido por el hibridoma ATCC HB 10709; un anticuerpo monoclonal anti-VEGF humanizado recombinante generado de acuerdo con Presta *et al.* (1997) Cancer Res. 57: 4593-4599. En una realización, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (BV), también conocido como rhuMab VEGF o Avastin®. Comprende regiones marco de IgG1 humana

mutada y regiones determinantes de la complementariedad de unión a antígeno del anticuerpo monoclonal anti-hVEGF A.4.6.1 que bloquea la unión del VEGF humano a sus receptores. Bevacizumab y otros anticuerpos anti-VEGF humanizados se describen más detalladamente en la Patente de Estados Unidos No. 6,884,879, emitida el 26 de febrero de 2005. Anticuerpos adicionales incluyen los anticuerpos de la serie G6 o B20 (por ejemplo, G6-31, B20-4.1), como se describe en la Publicación PCT No. WO2005/012359 y la Publicación PCT No. WO2005/044853. Para anticuerpos adicionales, véanse las Patentes de Estados Unidos No. 7,060,269, 6,582,959, 6,703,020, 6,054,297, W098/45332, WO 96/30046, WO94/10202, EP 0666868B1, Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409 y 20050112126; y Popkov *et al.*, *Journal of Immunological Methods* 288: 149-164 (2004). Otros anticuerpos incluyen aquellos que se unen a un epítipo funcional en VEGF humano que comprende los residuos F17, MI 8, D19, Y21, Y25, Q89, 191, KI 01, EI 03, y C104 o, alternativamente, que comprende los residuos F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 y Q89.

#### Inhibidores de c-MET de ejemplo

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de c-MET. En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico, un cáncer pancreático, un cáncer de hígado, un cáncer de tiroides, un tumor cerebral (por ejemplo, un glioblastoma), un cáncer de riñón (por ejemplo, un carcinoma de células renales), un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, un carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello).

En algunas realizaciones, el inhibidor de c-MET es el Compuesto A17 o un compuesto descrito en las Patentes de Estados Unidos No. 7,767,675 y 8,420,645). c-MET, un receptor de la tirosina quinasa sobreexpresado o mutado en muchos tipos de células tumorales, desempeña un papel clave en la proliferación, la supervivencia, la invasión y la metástasis de células tumorales, y en la angiogénesis tumoral. La inhibición de c-MET puede inducir la muerte celular en células tumorales que sobreexpresan la proteína c-MET o que expresan constitutivamente la proteína C-MET activada.

En algunas realizaciones, el inhibidor de c-MET es JNJ-38877605. JNJ-38877605 es un inhibidor de molécula pequeña de c-Met disponible por vía oral. JNJ-38877605 se une selectivamente a c-MET, inhibiendo así la fosforilación de c-MET e interrumpiendo las vías de transducción de señales de c-Met.

En algunas realizaciones, el inhibidor de c-MET es AMG 208. AMG 208 es un inhibidor dirigido de molécula pequeña de c-MET. AMG 208 inhibe la activación dependiente de ligando y la activación independiente de ligando de c-MET, inhibiendo así su actividad de tirosina quinasa, lo que puede resultar en la inhibición del crecimiento celular en tumores que sobreexpresan c-Met.

En algunas realizaciones, el inhibidor de c-MET es AMG 337. AMG 337 es un inhibidor de c-Met biodisponible por vía oral. AMG 337 se une selectivamente a c-MET, interrumpiendo de esta manera las vías de transducción de señales de c-MET.

En algunas realizaciones, el inhibidor de c-MET es LY2801653. LY2801653 es un inhibidor de molécula pequeña de c-Met disponible por vía oral. LY2801653 se une selectivamente a c-MET, inhibiendo así la fosforilación de c-MET e interrumpiendo las vías de transducción de señales de c-Met.

En algunas realizaciones, el inhibidor de c-MET es MSC2156119J. MSC2156119J es un inhibidor de c-Met biodisponible por vía oral. MSC2156119J se une selectivamente a c-MET, lo cual inhibe la fosforilación de C-MET e interrumpe las vías de transducción de señales mediadas por c-Met.

En algunas realizaciones, el inhibidor de c-MET es capmatinib. Capmatinib también se conoce como INCB028060. Capmatinib es un inhibidor de c-Met biodisponible por vía oral. Capmatinib se une selectivamente a c-Met, inhibiendo así la fosforilación de c-Met e interrumpiendo las vías de transducción de señales de c-Met.

En algunas realizaciones, el inhibidor de c-MET es crizotinib. Crizotinib también se conoce como PF-02341066. Crizotinib es un inhibidor, basado en aminopiridina disponible por vía oral, del receptor de la tirosina quinasa de linfoma anaplásico (ALK) y el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR)/cMet. Crizotinib, como inhibidor competitivo de ATP, se une e inhibe la quinasa de ALK y las proteínas de fusión de ALK. Además, el crizotinib inhibe la quinasa c-Met e interrumpe la vía de señalización de c-Met. Como efecto total, este agente inhibe el crecimiento de células tumorales.

En algunas realizaciones, el inhibidor de c-MET es golvatinib. Golvatinib es un inhibidor de quinasa dual biodisponible por vía oral de c-MET y VEGFR-2 con potencial actividad antineoplásica. Golvatinib se une e inhibe las actividades de ambas c-Met y VEGFR-2, lo cual puede inhibir el crecimiento de células tumorales y la supervivencia de células tumorales que sobreexpresan estas tirosina quinasas receptoras.

En algunas realizaciones, el inhibidor de c-MET es tivantinib. Tivantinib también se conoce como ARQ 197. Tivantinib es un inhibidor de molécula pequeña de c-Met disponible por vía oral. Tivantinib se une a la proteína c-MET e

interrumpe las vías de transducción de señales de c-Met, lo cual puede inducir la muerte celular en células tumorales que sobreexpresan la proteína c-MET o que expresan la proteína c-Met constitutivamente activada.

Inhibidores de TGF $\beta$  de ejemplo

5 En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de cerebro (por ejemplo, un glioma), un melanoma, un cáncer de riñón (por ejemplo, un carcinoma de células renales), un mesotelioma maligno pleural (por ejemplo, un mesotelioma maligno pleural en recaída), o un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama metastásico)).

10 En algunas realizaciones, el inhibidor de TGF- $\beta$  es fresolimumab (Número de Registro CAS: 948564-73-6). Fresolimumab también se conoce como GC1008. Fresolimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a e inhibe las isoformas 1, 2 y 3 de TGF-beta.

La cadena pesada de fresolimumab tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO.: 300):

15 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANYAQRFKGRVTITADESTS  
 TTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP  
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPA  
 PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV  
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK. La cadena ligera de  
 20 fresolimumab tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO: 301):

ETVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLIYGASSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR  
 LEPEDFAVYYCQYADSPITFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  
 SGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC.

Fresolimumab se divulga en, por ejemplo, WO 2006/086469, US 8,383,780 y US 8,591,901.

25 En algunas realizaciones, el inhibidor de TGF- $\beta$  es XOMA 089. XOMA 089 también se conoce como XPA.42.089. XOMA 089 es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que específicamente une y neutraliza los ligandos 1 y 2 de TGF-beta.

La región variable de cadena pesada de XOMA 089 tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO: 302):  
 30 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTS  
 TAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLWEVRALPSVYWGQGLTVTVSS (divulgada como SEQ ID NO.: 6 en WO  
 2012/167143). La región variable de cadena ligera de XOMA 089 tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO:  
 303):

SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVSIEDIRPSGIPERISGSNSGNTATLTISRVEA  
 GDEADYYCQVWDRSDQYVFGTGKVTVLG (divulgada como SEQ ID NO.: 8 en WO 2012/167143).

35 Inhibidores de IDO/TDO de ejemplo

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y/o triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, cáncer  
 40 de ovario, cáncer peritoneal, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama negativo a HER2 metastásico)), por ejemplo, un tumor maligno hematológico (por ejemplo, un linfoma, por ejemplo, un linfoma no Hodgkin o un linfoma de Hodgkin (por ejemplo, un linfoma difuso de células B (DLBCL))).

En algunas realizaciones, el inhibidor de IDO/TDO se selecciona de entre (4E)-4-[(3-cloro-4-fluoroanilino)-nitrosometilideno]-1,2,5-oxadiazol-3-amina (también conocido como INCB24360), indoximod (1-metil-D-triptófano) o  $\alpha$ -ciclohexil-5H-imidazo[5,1-a]isindol-5-etanol (también conocido como NLG919).  
 45

En algunas realizaciones, el inhibidor de IDO/TDO es epacadostat (Número de Registro CAS: 1204669-58-8). Epacadostat también se conoce como INCB24360 o INCB024360 (Incyte). Epacadostat es un inhibidor potente y dirigido a indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO1) con IC50 de 10 nM, altamente dirigido en comparación con otras enzimas relacionadas, como IDO2 o triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO).

50 En algunas realizaciones, el inhibidor de IDO/TDO es indoximod (New Link Genetics). Indoximod, el isómero D de 1-metil-triptófano, es un inhibidor de molécula pequeña de la vía de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y de administración oral que altera los mecanismos por los cuales los tumores evaden la destrucción inmunomediada.

En algunas realizaciones, el inhibidor de IDO/TDO es indoximod NLG919 (New Link Genetics). NLG919 es un potente inhibidor de la vía de IDO (indolamina-(2,3)-dioxigenasa) con Ki/EC50 de 7 nM/75 nM en ensayos de células libres.

En algunas realizaciones, el inhibidor de IDO/TDO es F001287 (Flexus/ BMS). F001287 es un inhibidor de molécula pequeña de indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1).

#### Antagonistas A2AR de ejemplo

5 En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un antagonista del receptor A2a de adenosina (A2AR) (por ejemplo, *un inhibidor de la vía de A2AR*, por ejemplo, un inhibidor de la adenosina, por ejemplo, un inhibidor de A2AR o CD-73). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento.

10 En algunas realizaciones, el antagonista de A2AR es istradefilina (Número de Registro CAS: 155270-99-8). La istradefilina, también conocida como KW-6002 o 8-[(E)-2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona. La istradefilina se divulga, por ejemplo, en LeWitt *et al.* (2008) *Annals of Neurology* 63 (3): 295–302).

15 En algunas realizaciones, el antagonista de A2AR es tozadenant (Biotie). Tozadenant también se conoce como SYN115 o 4-hidroxi-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-piperidina-1-carboxamida. El tozadenant bloquea el efecto de la adenosina endógena en los receptores A2a, lo que produce la potenciación del efecto de la dopamina en el receptor D2 y la inhibición del efecto del glutamato en el receptor mGluR5. En algunas realizaciones, el antagonista de A2AR es preladenant (Número de Registro CAS: 377727-87-2). Preladenant también se conoce como SCH 420814 o 2-(2-furanil)-7-[2-[4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1-piperazinil]etil]7H-pirazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5-amina. Preladenant fue desarrollado como un fármaco que actuaba como un antagonista potente y dirigido en el receptor A2A de adenosina.

20 En algunas realizaciones, el antagonista de A2AR es vipadenan. Vipadenan también se conoce como BIIB014, V2006 o 3-[(4-amino-3-metilfenil)metil]-7-(furan-2-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina. En algunas realizaciones, el antagonista de A2AR es PBF-509 (Palobiofarma). En algunas realizaciones, el antagonista de A2AR, por ejemplo, PBF-509, se administra a una dosis diaria de aproximadamente 80 mg, 160 mg o 240 mg.

Otros antagonistas de A2AR de ejemplo incluyen, por ejemplo, ATL-444, MSX-3, SCH-58261, SCH-412,348, SCH-442,416, VER-6623, VER-6947, VER-7835, CGS-15943 o ZM-241,385.

25 En algunas realizaciones, el antagonista de A2aR es un antagonista de la vía de A2aR (por ejemplo, un inhibidor de CD-73, por ejemplo, un anticuerpo anti-CD73) es MEDI9447. MEDI9447 es un anticuerpo monoclonal específico para CD73. Direccionarse a la producción extracelular de adenosina por CD73 puede reducir los efectos inmunosupresores de la adenosina. Se ha reportado que MEDI9447 tiene una serie de actividades, por ejemplo, inhibición de la actividad de ectonucleotidasa CD73, alivio de la supresión de linfocitos mediada por AMP e inhibición del crecimiento de tumores  
30 singénicos. MEDI9447 puede producir cambios tanto en poblaciones mieloides como linfoides de leucocitos infiltrantes dentro del microambiente tumoral. Estos cambios incluyen, por ejemplo, aumentos en las células efectoras CD8 y macrófagos activados, así como una reducción en las proporciones de células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y linfocitos T reguladores.

#### Virus oncolíticos de ejemplo

35 En algunas realizaciones, una combinación como la que describe en el presente documento incluye un virus oncolítico. En algunas realizaciones, los virus oncolíticos son capaces de replicarse selectivamente y provocar la destrucción o desacelerar el crecimiento de una célula cancerosa. En algunos casos, los virus oncolíticos no tienen ningún efecto o tienen un efecto mínimo sobre las células no cancerosas. Los virus oncolíticos incluyen, pero no se limitan a, adenovirus oncolítico, virus del herpes simple oncolítico, retrovirus oncolítico, parvovirus oncolítico, virus de vacuna  
40 oncolítico, virus sindbis oncolítico, virus de la gripe oncolítico o virus de ARN oncolítico por ejemplo, reovirus oncolítico, virus de la enfermedad de Newcastle (NDV) oncolítico, virus del sarampión oncolítico o virus de la estomatitis vesicular (VSV) oncolítico).

45 En algunas realizaciones, el virus oncolítico es un virus, por ejemplo, un virus oncolítico recombinante, descrito en US2010/0178684 A1. En algunas realizaciones, un virus oncolítico recombinante comprende una secuencia de ácido nucleico (por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico heteróloga) que codifica a un inhibidor de una respuesta inmunitaria o inflamatoria, por ejemplo, como se describe en US2010/0178684 A1. En algunas realizaciones, el virus oncolítico recombinante, por ejemplo NDV oncolítico, se compone de una proteína pro-apoptótica (por ejemplo, apoptina), una citoquina (por ejemplo, GM-CSF, CSF, interferón-gamma, interleuquina-2 (IL-2), factor de necrosis tumoral alfa), una inmunoglobulina (por ejemplo, un anticuerpo contra fibronectina ED-B), un antígeno asociado a tumor, una proteína adaptadora biespecífica (por ejemplo, anticuerpo biespecífico o fragmento de anticuerpo dirigido  
50 contra la proteína NDV HN y un receptor co-estimulador de células T, tal como CD3 o CD28; o proteína de fusión entre IL-2 humana y anticuerpo de cadena única dirigido contra la proteína NDV HN). Véase, por ejemplo, Zamarin *et al.* Future Microbiol. 7.3 (2012): 347-67. En algunas realizaciones, el virus oncolítico es un NDV oncolítico quimérico, como el que se describe en los documentos US 8591881 B2, US 2012/0122185 A1 o US 2014/0271677 A1, cada uno de los cuales se incluye en su totalidad en el presente documento como referencia.

En algunas realizaciones, el virus oncolítico comprende un adenovirus de replicación condicionada (CRAd), el cual está diseñado para replicarse exclusivamente en células cancerosas. Véase, por ejemplo, Alemany *et al.* Nature

Biotechnol. 18 (2000): 723-27. En algunas realizaciones, un adenovirus oncolítico comprende uno de los adenovirus descritos en la Tabla 1, página 725, de Alemany *et al.*

Virus oncolíticos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

5 Adenovirus oncolítico grupo B (ColoAd1) (PsiOxus Terapéutica Ltd.) (véase, por ejemplo, Identificador de Ensayo Clínico No.: NCT02053220);

ONCOS-102 (anteriormente llamado CGTG-102), el cual es un adenovirus que comprende factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (Oncos Therapeutics) (véase, por ejemplo, el documento con Identificador de Ensayo Clínico No. NCT01598129);

10 VCN-01, que es un adenovirus humano oncolítico modificado genéticamente que codifica a la hialuronidasa humana PH20 (VCN Biosciences, SL) (véase, por ejemplo, el documento con Identificador de Ensayo Clínico No.: NCT02045602 y NCT02045589);

15 Adenovirus de replicación condicional ICOVIR-5, el cual es un virus derivado de adenovirus humano de tipo salvaje serotipo 5 (hAd5) que ha sido modificado para replicarse selectivamente en células cancerosas con una vía de retinoblastoma/E2F no regulada (Institut Català d'Oncologia) (véase, por ejemplo, el documento con Identificador de Ensayo Clínico: NCT01864759);

Celyvir, el cual comprende células madre mesenquimales (MSC) autólogas derivadas de médula ósea infectadas con ICOVIR5, un adenovirus oncolítico (Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España/Ramón Alemany) (véase, por ejemplo, el documento con Identificador de Ensayo Clínico No.: NCT01844661);

20 CG0070, el cual es un adenovirus oncolítico de replicación condicional serotipo 5 (Ad5), en el que el promotor E2F-1 humano genera la expresión de los genes virales esenciales E1a, restringiendo así la replicación viral y la citotoxicidad en las células tumorales defectuosas de la vía del retinoblastoma (Rb) (Cold Genesys, Inc.) (véase, por ejemplo, Identificador de Ensayo Clínico No.: NCT02143804); o

25 DNX-2401 (previamente llamado Delta-24-RGD), el cual es un adenovirus diseñado para replicarse selectivamente en células defectuosas de la vía del retinoblastoma (Rb) y para infectar células que expresan ciertas integrinas de unión RGD de manera más eficiente (Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra/DNAtrix, Inc.) (véase, por ejemplo, Identificador de Ensayo Clínico No.: NCT01956734).

30 En algunas realizaciones, un virus oncolítico descrito en el presente documento se administra mediante inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, intra-arterial, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal. En algunas realizaciones, un virus oncolítico descrito en el presente documento se administra por vía intratumoral, por vía transdérmica, transmucosa, oral, intranasal o mediante administración pulmonar.

*Vacunas de ejemplo, por ejemplo, vacunas estructurales*

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye una vacuna, por ejemplo, una vacuna estructural. En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento.

35 Se divulgan vacunas contra el cáncer, por ejemplo, en las Publicaciones PCT No. WO 2007/070660 y WO 2012/167230, EP 1960009 B1, Patentes de Estados Unidos No. US 8,067,237 y US 8,932,583, y Publicación de Estados Unidos No. US 2011/0020216. Los componentes que se pueden usar en vacunas contra el cáncer (por ejemplo, materiales estructurales implantables) se divulgan, por ejemplo, en las Publicaciones PCT No. WO 2009/102465 y WO 2013/106852. Los métodos que se pueden usar para la administración de vacunas contra el cáncer se divulgan, por ejemplo, en las Publicaciones PCT No. WO 2013/158673, WO 2012/048165 y WO 2012/149358.

45 En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer incluye una estructura macroporosa que comprende (i) células o una composición de reclutamiento de células, y (ii) una señal de implementación capaz de inducir o promover la migración de células, y (iii) una composición bioactiva recubierta o implantada en/sobre la estructura, que hace que las células reclutadas en la estructura se modifiquen. La migración de las células modificadas puede ser promovida por los macroporos interconectados abiertos y la señal de implementación.

50 En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer induce una respuesta inmunitaria endógena en un objetivo de cáncer mediante la administración de una estructura porosa que carga una composición de reclutamiento y una composición de antígeno objetivo, donde una célula presentadora de antígeno endógena es reclutada en la estructura para encontrar antígeno y donde dicha célula reside hasta que una señal de implementación induce la salida a un tejido de los ganglios linfáticos fuera de la estructura, estimulando así una respuesta inmunitaria endógena en dicho objetivo de cáncer.

55 En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer se usa para eliminar una célula diana de un mamífero usando una composición estructural.

En algunas realizaciones, se genera una vacuna contra el cancer *in situ* a través del reclutamiento de las células cancerosas en una estructura implantada y la destrucción de las células usando un agente citotóxico.

En algunas realizaciones, un oligonucleótido citosina-guanosina (CpG-ODN) se usa como un componente de una estructura, la cual puede reprogramar y desplegar eficazmente las células dendríticas reclutadas en la estructura, y generar una respuesta anti-tumoral eficaz.

En algunas realizaciones, el ácido poliinosínico-policitidílico (poli I: C) y/o CpG ODN se usan para ejercer un efecto sinérgico sobre la inhibición de tumores.

En algunas realizaciones, bacilos porosos que comprenden un compuesto de reclutamiento de células inmunitarias (por ejemplo, GM-CSF) y un compuesto de activación de células inmunitarias (por ejemplo, CpG ODN), y que comprende opcionalmente un antígeno tal como un lisado de tumor, se usan, por ejemplo, para provocar una respuesta inmunitaria en un antígeno de vacuna. En algunas realizaciones, se forman poros que facilitan el reclutamiento o la liberación de células *in situ* dentro de los hidrogeles después de la inyección de hidrogeles. En algunas realizaciones, el polímero de hidrogel poroso de memoria inyectable se usa para la administración.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en el presente documento incluyen un cáncer o vacuna tumor. Ejemplos no limitativos de vacunas tumorales que se pueden usar incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, células tumorales transfectadas para expresar la citoquina GM-CSF, vacunas a base de ADN, vacunas a base de ARN y vacunas a base de transducción viral. La vacuna contra el cáncer puede ser profiláctica o terapéutica.

Se han diseñado muchas estrategias experimentales para la vacunación contra tumores (véase Rosenberg, S., 2000, *Development of Cancer Vaccines*, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; véase también Restifo, N. y Sznol, M., *Cancer Vaccines*, Ch. 61, Pág. 3023-3043 en DeVita, V. et al. (eds.), 1997, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Quinta edición). En una de estas estrategias, se prepara una vacuna usando células tumorales autólogas o alogénicas. Estas vacunas celulares han demostrado ser más eficaces cuando las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. GM-CSF ha demostrado ser una potente activadora de la presentación de antígenos para la vacunación tumoral (Dranoff et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90: 3539-43).

Las combinaciones divulgadas en el presente documento, por ejemplo, el bloqueo PD-1, se puede usar en conjunción con una recolección de proteínas y/o péptidos expresados en un tumor con el fin de generar una respuesta inmunitaria a estas proteínas. Estas proteínas normalmente son vistas por el sistema inmunitario como antígenos propios y por lo tanto es tolerantes a ellas. El antígeno tumoral también puede incluir la proteína telomerasa, la cual se requiere para la síntesis de los telómeros de cromosomas y se expresa en más del 85% de los cánceres humanos y solo en un número limitado de tejidos somáticos (Kim, N et al. (1994) *Science* 266: 2011-2013). (Estos tejidos somáticos se pueden proteger del ataque inmunitario a través de diversos medios). El antígeno tumoral también puede ser "neo-antígenos" que se expresan en células cancerosas debido a mutaciones somáticas que alteran la secuencia de proteínas o crean proteínas de fusión entre dos secuencias no relacionadas (es decir, BCR-ABL en el cromosoma Philadelphia), o el idioma de tumores de células B.

Otras vacunas tumorales pueden incluir las proteínas de virus relacionados con cánceres humanos tales como el virus del papiloma humano (VPH), virus de hepatitis (VHB y VHC), herpesvirus del sarcoma de Kaposi (KHSV) y virus de Epstein-Barr (EBV). Otra forma de antígeno específico de tumor que se puede usar en conjunción con el bloqueo de PD-1 son las proteínas de choque térmico (HSP) purificadas, aisladas del tejido tumoral mismo. Estas proteínas de choque térmico contienen fragmentos de proteínas de las células tumorales y estas HSP son altamente eficientes en el suministro a células presentadoras de antígenos para producir inmunidad tumoral (Suot, R & Srivastava, (Suot, R & Srivastava, P (1995) *Science* 269: 1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) *Science* 278:117-120).

Las células dendríticas (DC) son potentes células presentadoras de antígenos que se pueden usar para preparar respuestas específicas de antígeno. Las DC se pueden producir *ex vivo* y ser cargadas con diversos antígenos de proteínas y péptidos, así como extractos de células tumorales (Nestle, F. et al. (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). Además, las DC se pueden transducir a través de medios genéticos para expresar también estos antígenos tumorales. Las DC también han sido fusionadas directamente a células tumorales para fines de inmunización (Kugler, A. et al. (2000) *Nature Medicine* 6: 332-336). Como método de vacunación, la inmunización con DC se puede combinar eficazmente con otro agente, por ejemplo, bloqueo de PD-1, para activar respuestas antitumorales más potentes.

Acopladores de células T biespecíficos de ejemplo

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un acoplador de células T biespecífico. En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer gastrointestinal, un melanoma o un cáncer de pulmón) o un tumor maligno hematológico (por ejemplo, un linfoma (por ejemplo, un linfoma no Hodgkin) o una leucemia (por ejemplo, una leucemia linfoblástica aguda).



Los acopladores de células T biespecíficos (BiTEs) son una clase de anticuerpos monoclonales biespecíficos artificiales que pueden dirigir el sistema inmune de un huésped, por ejemplo, la actividad citotóxica de las células T, contra células cancerosas. Los acopladores de células T biespecíficos pueden formar un enlace entre las células T y las células tumorales, lo que hace que las células T ejerzan actividad citotóxica en las células tumorales mediante la producción de proteínas como la perforina y granzimas, independientemente de la presencia de CMH I o moléculas coestimuladoras. Estas proteínas entran en las células tumorales e inician la apoptosis de la célula. Esta acción imita procesos fisiológicos observados durante los ataques de células T contra células tumorales.

En algunas realizaciones, el acoplador de células T biespecífico es una proteína de fusión que comprende dos fragmentos variables de cadena única (scFv) de diferentes anticuerpos. En algunas realizaciones, uno de los scFv se une a las células T, por ejemplo, a través del receptor de CD3, y el otro a una célula tumoral, por ejemplo, a través de la molécula específica del tumor.

En algunas realizaciones, el acoplador de células T biespecífico es una molécula de anticuerpo biespecífica de NKG2A y CD138, o una molécula de anticuerpo biespecífica de CD3 y TCR. En otras realizaciones, el acoplador de células T biespecífico es una molécula de anticuerpo biespecífica que se une a CD3 y un antígeno tumoral (por ejemplo, EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2, entre otros).

En algunas realizaciones, el acoplador de células T biespecífico es blinatumomab (Número de Registro CAS: 853426-35-4). Blinatumomab también se conoce como MT103. Blinatumomab se dirige específicamente a un sitio CD3 para células T y un sitio CD19 para células B.

En algunas realizaciones, el acoplador de células T bi-específico se dirige a MT110. MT110 es un anticuerpo de una cadena única que se dirige a EpCAM y CD3. MT110 se divulga, por ejemplo, en Amann *et al.* *J Immunother.* 2009; 32(5):452-64.

En algunas realizaciones, el acoplador de células T biespecífico se dirige al proteoglicano sulfato de condroitina asociado a melanoma (MCSP). En algunas realizaciones, el acoplador de células T biespecífico se dirige a CD33. En algunas realizaciones, el acoplador de células T biespecífico comprende trastuzumab (que se dirige a HER2/neu), cetuximab, o panitumumab (que se dirigen ambos al receptor de EGF), un fragmento funcional del mismo. En algunas realizaciones, el acoplador de células T biespecífico se dirige a CD66e y EphA2.

#### Agonistas de GTR de ejemplo

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un agonista de GTR. En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento por ejemplo, un tumor sólido o un tumor maligno hematológico.

Agonistas de GTR de ejemplo incluyen, por ejemplo, proteínas de fusión GTR y anticuerpos anti-GTR (por ejemplo, anticuerpos anti-GTR bivalentes), tales como una proteína de fusión GTR descrita en la Patente de Estados Unidos No.: 6,111,090, Patente Europea No.: 0920505B1, Patente de Estados Unidos No.: 8,586,023, Publicación PCT No.: WO 2010/003118 y 2011/090754, o un anticuerpo anti-GTR descrito, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos No.: 7,025,962, Patente Europea No.: 1947183B1, Patente de Estados Unidos No.: 7,812,135, Patente de Estados Unidos No.: 8,388,967, Patente de Estados Unidos No.: 8,591,886, Patente Europea No.: EP 1866339, Publicación PCT No.: WO 2011/028683, Patente de Estados Unidos No.: 8,709,424, Publicación PCT No.: WO 2013/039954, Publicación Internacional No.: WO2013/039954, Publicación de Estados Unidos No.: US2014/0072566, Publicación Internacional No.: WO2015/026684, Publicación PCT No.: WO2005/007190, Publicación PCT No.: WO 2007/133822, Publicación PCT No.: WO2005/055808, Publicación PCT No.: WO 99/40196, Publicación PCT No.: WO 2001/03720, Publicación PCT No.: WO99/20758, Patente de Estados Unidos No.: 6,689,607, Publicación PCT No.: WO2006/083289, Publicación PCT No.: WO 2005/115451, Patente de Estados Unidos No.: 7,618,632, Publicación PCT No.: WO 2011/051726, Publicación Internacional No.: WO2004060319, Publicación Internacional No.: WO2014012479.

En una realización, el agonista de GTR se usa en combinación con un inhibidor de PD-1, por ejemplo, tal como se describe en WO2015/026684.

En otra realización, el agonista de GTR se usa en combinación con un agonista de TLR, por ejemplo, tal como se describe en WO2004060319 y en la Publicación Internacional No.: WO2014012479.

#### Inhibidores de moléculas de punto de control inmunitario

En una realización, las combinaciones divulgadas en el presente documento incluyen un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-1 tal como la que se describe en el presente documento. En una realización, una combinación del inhibidor de PD-L1 incluye un inhibidor de PD-L1 por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como la que se describe en el presente documento. En realizaciones, la combinación del anticuerpo anti-PD-1 y el anticuerpo anti-PD-L1 están presentes como anticuerpos separados. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 y el anticuerpo anti-PD-L1 están presentes en la misma molécula de anticuerpo, por ejemplo, como una molécula de anticuerpo bi-específica o multi-específica.

En una realización, el inhibidor de PD-1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-1 divulgada en el documento US 2015/0210769, publicado el 30 de julio de 2015, con el nombre "Moléculas de anticuerpo que se unen a PD-1 y usos de las mismas". En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos uno o dos dominios variables de cadena pesada (opcionalmente con una región constante), al menos uno o dos dominios variables de cadena ligera (opcionalmente con una región constante), o ambos, que comprende la secuencia de aminoácidos de BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E; o como se describe en la Tabla 1 de US 2015/0210769, o codificada por la secuencia de nucleótidos enumerada en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias anteriormente mencionadas. Opcionalmente, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una secuencia líder de una cadena pesada, una cadena ligera, o ambas, como se muestra en la Tabla 4 de US 2015/0210769; o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos una, dos o tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de una región variable de cadena pesada y/o una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias anteriormente mencionadas.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos una, dos, o tres CDR (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1 de US 2015/0210769, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1. En una realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, en relación con la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos una, dos, o tres CDR (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1 de US 2015/0210769, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1. En una realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, en relación con la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye una sustitución en una CDR de cadena ligera, por ejemplo, una o más sustituciones en una CDR1, CDR2 y/o CDR3 de cadena ligera. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye una sustitución en la CDR3 de cadena ligera en la posición 102 de la región variable ligera, por ejemplo, una sustitución de una cisteína por tirosina, o de una cisteína por residuo de serina, en la posición 102 de la región variable ligera de acuerdo con la Tabla 1 (por ejemplo, SEQ ID NO.: 16 o 24 para una secuencia murina o quimérica, no modificada; o cualquiera de SEQ ID NO.: 34, 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 o 78 para una secuencia modificada).

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena ligera y pesada que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1 de US 2015/0210769, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1. En una realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, en relación con la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de GYTFTTY (SEQ ID NO.: 261) (SEQ ID NO.: 4 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0210769), una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de YPGTGG (SEQ ID NO.: 262) (SEQ ID NO.: 5 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0210769) y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de WTTGTGAY (SEQ ID NO.: 263) (SEQ ID NO.: 3 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0210769); y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SQSLDGSNGQKNF (SEQ ID NO.: 264) (SEQ ID NO.: 13 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0210769), una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de WAS (SEQ ID NO.: 265) (SEQ ID NO.: 14 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0210769) y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de DYSYPY (SEQ ID NO.: 266) (SEQ ID NO.: 33 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0210769);

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada de TYWMH (SEQ ID NO.: 267) (SEQ ID NO.: 1 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0210769); una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de NIYPGTGGSNFDEKFKN (SEQ ID NO.: 268) (SEQ ID NO.: 2 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0210769) y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 263; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de KSSQSLDGSNGQKNFLT (SEQ ID NO.: 269) (SEQ ID NO.: 10 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0210769), una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de WASTRES (SEQ ID NO.: 270) (SEQ ID NO.: 11 divulgada

en la Tabla 1 de US 2015/0210769) y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QNDYSYPYT (SEQ ID NO.: 271) (SEQ ID NO.: 32 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0210769);

(c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de GYTFTTYWMH (SEQ ID NO.: 272) (SEQ ID NO.: 224 divulgada en US 2015/0210769) y una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO.: 262 y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 263; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO.: 264, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO.: 265, una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO.: 266; o

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO.: 272; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO.: 268; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 263; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO.: 269, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO.: 270, una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO.: 271.

En las combinaciones presentadas a continuación en el presente documento, en otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD1 comprende (i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada entre SEQ ID NO.: 267, SEQ ID NO.: 261, o SEQ ID NO.: 272; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO.: 268 o SEQ ID NO.: 262; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 263; y (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO.: 269 o SEQ ID NO.: 264, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO.: 270 o SEQ ID NO.: 265, una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO.: 271 o SEQ ID NO.: 266.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende la secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO.: 267. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende la secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO.: 261. En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende la secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO.: 272.

En otras realizaciones, el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1 elegido entre nivolumab, pembrolizumab o pidilizumab.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab. Los nombres alternativos de nivolumab incluyen MDX- 1106, MDX-1106/04, ONO-4538 o BMS-936558. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es Nivolumab (Número de Registro CAS: 946414-94-4). Nivolumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano de IgG4 que bloquea PD-1 específicamente. Nivolumab (clon 5C4) y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD-1 se divulgan en US 8,008,449 y WO2006/121168. En una realización, el inhibidor de PD-1 es Nivolumab, y tiene una secuencia divulgada en el presente documento (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a la misma, por ejemplo, una secuencia al menos 85%, 90%, 95% o más idéntica a la secuencia especificada).

Las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera de nivolumab son las siguientes:

Cadena Pesada (SEQ ID NO: 304)

QVQLVESGGGVVQPGRSRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDN  
KNTFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV  
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPEPEFLG  
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD  
WLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN  
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK

Cadena ligera (SEQ ID NO: 305)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSE  
PEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS  
GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. Pembrolizumab (también denominado lambrolizumab, MK-3475, MK03475, SCH-900475 o KEYTRUDA®; Merck) es un anticuerpo monoclonal humanizado de IgG4 que se une a PD-1. Pembrolizumab y otros anticuerpos humanizados anti-PD-1 se divulgan en Hamid, O. *et al.* (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134–44, US 8,354,509 y WO2009/114335. Las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera de pembrolizumab son las siguientes:

Cadena Pesada (SEQ ID NO: 306)

QVQLVQSGVE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	NYMYWVRQA	PGQGLEWMGG	50
INPSNGGTNF	NEKFKNRVTL	TTDSSTTTAY	MELKSLQFDD	TAVYYCARRD	100

YRFDMGFDYW	GQGTTVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	150
DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTKT	200
YTCNVDHKPS	NTKVDKRVES	KYGPPCPPCP	APEFLGGPSV	FLFPPKPKDT	250
LMISRTPEVT	CVVVDVSQED	PEVQFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQFNSTY	300
RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKGLPS	SIEKTISKAK	GQPREPQVYT	350
LPPSQEEMTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTTTPVLDS	400
DGSFFLYSRL	TVDKSRWQEG	NVFSCSVMHE	ALHNHYTQKS	LSLSLGK	447

Cadena ligera (SEQ ID NO: 307)

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASKGVS	TSGYSYLHWY	QQKPGQAPRL	50
LIYLAASYLES	GVPARFSGSG	SGTDFTLTIS	SLEPEDFAVY	YCQHSRDLPL	100
TFGGGTKVEI	KRTVAAPSVF	IFPPSDEQLK	SGTASVVCLL	NNFYPREAKV	150
QWKVDNALQS	GNSQESVTEQ	DSKDSTYSLS	STLTLSKADY	EKHKVYACEV	200
THQGLSSPVT	KSFNRGEC				218

- 5 En una realización, el inhibidor de PD-1 es pembrolizumab divulgado en, por ejemplo, US 8,354,509 y WO 2009/114335, y tiene una secuencia divulgada en el presente documento (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a la misma, por ejemplo, una secuencia al menos 85%, 90%, 95% o más idéntica a la secuencia especificada).

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es pidilizumab. Pidilizumab (CT-011; Cure Tech) es un anticuerpo monoclonal humanizado de IgG1k que se une a PD-1. Pidilizumab y otros anticuerpos monoclonales humanizados anti-PD-1 se divulgan en WO2009/101611.

- 10 Otros anticuerpos anti-PD-1 incluyen AMP 514 (Amplimmune), entre otros, por ejemplo, anticuerpos anti-PD-1 divulgados en US 8,609,089, US 2010028330 y/o US 20120114649.

- 15 En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 es una inmunoadhesina (por ejemplo, una inmunoadhesina que comprende una parte de unión a PD-1 o extracelular de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina). En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 es AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; por ejemplo, divulgado en WO2010/027827 y WO2011/066342), es un receptor soluble de PD-L2 de fusión a Fc que bloquea la interacción entre PD-1 y B7-H1.

Inhibidores de PD-L1 o PD-L2 de ejemplo

- 20 En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-L1 es una molécula de anticuerpo, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como la que se describe en el presente documento. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se elige entre una molécula de anticuerpo enumerada en la sección Resumen y en la sección llamada "Moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 de ejemplo" descrita en el presente documento.

En otras realizaciones, el inhibidor de PD-L1 se elige entre YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C o MDX-1105.

- 25 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es MSB0010718C. MSB0010718C (también conocido como A09-246-2; Merck Serono) es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-L1. Nivolumab y otros anticuerpos anti-PD-L1 humanizados se divulgan en WO2013/079174, y tienen una secuencia divulgada en el presente documento (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a la misma, por ejemplo, una secuencia al menos 85%, 90%, 95% o más idéntica a la secuencia especificada). Las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera de MSB0010718C incluyen al menos las siguientes:

- 30 Cadena pesada (SEQ ID NO: 308) (SEQ ID NO.: 24, tal como se divulga en WO2013/079174)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADKGRFTISRDNKNTL  
YLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTVDYWGQGTLLVTVSS

Cadena ligera (SEQ ID NO: 309) (SEQ ID NO.: 25, tal como se divulga en WO2013/079174)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSN  
RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL

5 En una realización, el inhibidor de PD-L1 es YW243.55.S70. El anticuerpo YW243.55.S70 es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en WO 2010/077634 (secuencias de la región variable de cadena pesada y ligera mostradas en SEQ ID No. 20 y 21, respectivamente), y que tiene una secuencia divulgada en el mismo (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a la misma, por ejemplo, una secuencia de al menos 85%, 90%, 95% o más idéntica a la secuencia especificada).

10 En una realización, el inhibidor de PD-L1 es MDX-1105. MDX-1105, también conocido como BMS-936559, es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en WO2007/005874, y tiene una secuencia divulgada en el mismo (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a la misma, por ejemplo, una secuencia al menos 85%, 90%, 95% o más idéntica a la secuencia especificada).

15 En una realización, el inhibidor de PD-L1 es MDPL3280A (Genentech / Roche). MDPL3280A es un anticuerpo monoclonal de IgG1 optimizado para Fc humano que se une a PD-L1. MDPL3280A y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen a PD-L1 se divulgan en la Patente de Estados Unidos No.: 7,943,743 y la Publicación de Estados Unidos No.: 20120039906.

En otras realizaciones, el inhibidor de PD-L2 es AMP-224. AMP-224 es un receptor soluble de PD-L2 de fusión a Fc que bloquea la interacción entre PD-1 y B7-H1 (B7-DCI; Amplimmune; por ejemplo, divulgado en WO2010/027827 y WO2011/066342).

20 Inhibidores de LAG-3 de ejemplo

En una realización, las combinaciones divulgadas en este documento incluyen un inhibidor de LAG-3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG-3 como se describe en el presente documento. En una realización, una combinación del inhibidor de LAG-3 incluye un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como la que se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la combinación del anticuerpo anti-LAG-3 y el anticuerpo anti-PD-L1 están presentes como anticuerpos separados. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-LAG-3 y el anticuerpo anti-PD-L1 están presentes en la misma molécula de anticuerpo, por ejemplo, como una molécula de anticuerpo bi-específica o multi-específica.

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de LAG-3. En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento por ejemplo, un tumor sólido o un tumor maligno hematológico.

En una realización, el anticuerpo anti-LAG-3 es una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 divulgada en el documento US 2015/0259420, presentado el 13 de marzo de 2015, con nombre "Moléculas de anticuerpo que se unen a LAG-3 y usos de las mismas". En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos uno o dos dominios variables de cadena pesada (opcionalmente con una región constante), al menos uno o dos dominios variables de cadena ligera (opcionalmente con una región constante), o ambos, que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1 de US 2015/0259420, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias anteriormente mencionadas

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos o tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de una región variable de cadena pesada y/o una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1 de US 2015/0259420, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al

menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias anteriormente mencionadas.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos, o tres CDR (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1 de US 2015/0259420, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1. En una realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, en relación con la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos, o tres CDR (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1 de US 2015/0259420, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1. En una realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, en relación con la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una sustitución en una CDR de cadena ligera, por ejemplo, una o más sustituciones en una CDR1, CDR2 y/o CDR3 de cadena ligera.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena ligera y pesada que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1 de US 2015/0259420. En una realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, en relación con la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de GFTLTNY (SEQ ID NO.: 274) (SEQ ID NO.: 4 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0259420), una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de NTDTGE (SEQ ID NO.: 281) (SEQ ID NO.: 5 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0259420) y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de NPPYYYGTNNAEAMDY (SEQ ID NO.: 277) (SEQ ID NO.: 3 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0259420); y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SQDISNY (SEQ ID NO.: 282) (SEQ ID NO.: 13 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0259420), una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de YTS (SEQ ID NO.: 283) (SEQ ID NO.: 14 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0259420) y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de YYNLPW (SEQ ID NO.: 284) (SEQ ID NO.: 15 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0259420);

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de NYGMN (SEQ ID NO.: 273) (SEQ ID NO.: 1 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0259420), una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de WINTDTGEPTYADDFKG (SEQ ID NO.: 276) (SEQ ID NO.: 2 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0259420) y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 277; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SSSQDISNYLN (SEQ ID NO.: 278) (SEQ ID NO.: 10 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0259420), una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de YTSTLHL (SEQ ID NO.: 279) (SEQ ID NO.: 11 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0259420) y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQYYNLPWT (SEQ ID NO.: 280) (SEQ ID NO.: 12 divulgada en la Tabla 1 de US 2015/0259420);

(c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de GFTLTNYGMN (SEQ ID NO.: 275) (SEQ ID NO.: 286 divulgada en US 2015/0259420) y una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO.: 281 y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 277; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO.: 282, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO.: 283, una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO.: 284; o

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO.: 275; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO.: 276; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 277; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO.: 278, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO.: 279, una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO.: 280.

En las combinaciones presentadas a continuación en este documento, en otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 está compuesta por:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que incluye una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada entre SEQ ID NO.: 273, SEQ ID NO.: 274 o SEQ ID NO.: 275; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO.: 276; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 277; y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL) que incluye una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO.: 278, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO.: 279, una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO.: 280.

5 En las combinaciones presentadas a continuación en este documento, en aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que incluye una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada entre SEQ ID NO.: 273, SEQ ID NO.: 274 o SEQ ID NO.: 275; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO.: 281 y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 277; y

10 (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que incluye una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO.: 282, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO.: 283, una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO.: 284.

15 En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende la secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO.: 273. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende la secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO.: 274. En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende la secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO.: 275.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAG-3 es BMS-986016. BMS-986016 (también conocido como BMS986016; Bristol-Myers Squibb) es un anticuerpo monoclonal que se une a LAG-3. BMS-986016 y otros anticuerpos humanizados anti-LAG-3 se divulgan en US 2011/0150892, WO2010/019570 y WO2014/008218.

Inhibidores de TIM-3 de ejemplo

20 En una realización, las combinaciones divulgadas en este documento incluyen un inhibidor de TIM-3, por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM-3 como se describe en el presente documento. En una realización, una combinación del inhibidor de TIM-3 incluye un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como la que se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la combinación del anticuerpo TIM-3 y el anticuerpo anti-PD-L1 están presentes como anticuerpos separados. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-TIM-3 y el anticuerpo anti-PD-L1 están presentes en la misma molécula de anticuerpo, por ejemplo, como una molécula de anticuerpo bi-específica o multi-específica.

En una realización, el inhibidor de *TIM-3* es una molécula de anticuerpo anti-TIM-3 divulgada en el documento US 2015/0218274, publicado el 6 de agosto de 2015, con el nombre "Moléculas de anticuerpo que se unen a TIM-3 y usos de las mismas".

30 En una realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 incluye al menos uno o dos dominios variables de cadena pesada (opcionalmente con una región constante), al menos uno o dos dominios variables de cadena ligera (opcionalmente con una región constante), o ambos, que comprende la secuencia de aminoácidos de ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; o como se describe en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274; o codificada por la secuencia de nucleótidos en las Tablas 1-4; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias anteriormente mencionadas. Opcionalmente, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una secuencia líder de una cadena pesada, una cadena ligera, o ambas, como se muestra en US 2015/0218274; o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.

45 En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 incluye al menos una, dos o tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de una región variable de cadena pesada y/o una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado entre cualquiera de ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; o como se describe en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274; o codificada por la secuencia de nucleótidos en las Tablas 1-4; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias anteriormente mencionadas.

55 En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 incluye al menos una, dos, o tres CDR (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en las Tabla 1-4 de US 2015/0218274, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en las Tablas 1-4. En una realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, en relación con la secuencia de aminoácidos mostrada en las Tablas 1-4, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en las Tablas 1-4.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 incluye al menos una, dos, o tres CDR (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en las Tabla 1-4 de US 2015/0218274, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en las Tablas 1-4. En una realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, en relación con la secuencia de aminoácidos mostrada en las Tablas 1-4, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en las Tablas 1-4. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 incluye una sustitución en una CDR de cadena ligera, por ejemplo, una o más sustituciones en una CDR1, CDR2 y/o CDR3 de cadena ligera.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 incluye al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena ligera y pesada que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en las Tablas 1-4. En una realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, en relación con la secuencia de aminoácidos mostrada en las Tablas 1-4, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en las Tablas 1-4.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 incluye:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 elegida de GYTFTSY (SEQ ID NO.: 285) (SEQ ID NO.: 9 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274), una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de YPGNGD (SEQ ID NO.: 286) (SEQ ID NO.: 10 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274) y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de VGGAFPMDY (SEQ ID NO.: 287) (SEQ ID NO.: 5 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274); y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SESVEYYGTSL (SEQ ID NO.: 288) (SEQ ID NO.: 12 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274), una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de AAS (SEQ ID NO.: 289) (SEQ ID NO.: 13 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274) y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SRKDPS (SEQ ID NO.: 290) (SEQ ID NO.: 14 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274);

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada de SYNMH (SEQ ID NO.: 291) (SEQ ID NO.: 3 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274), una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de DIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO.: 292) (SEQ ID NO.: 4 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274) y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 287; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de RASESVEYYGTSLMQ (SEQ ID NO.: 293) (SEQ ID NO.: 6 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274), una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de AASNVES (SEQ ID NO.: 294) (SEQ ID NO.: 7 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274) y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQSRKDPST (SEQ ID NO.: 295) (SEQ ID NO.: 8 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274);

(c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada de SEQ ID NO.: 285; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de YPGSGD (SEQ ID NO.: 296) (SEQ ID NO.: 25 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274) y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 287; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO.: 288, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO.: 289, una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO.: 290;

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada de SEQ ID NO.: 291; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de DIYPGSGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO.: 297) (SEQ ID NO.: 24 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274) y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 287; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO.: 293, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO.: 294, una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO.: 295;

(e) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada de SEQ ID NO.: 285; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de YPGQGD (SEQ ID NO.: 298) (SEQ ID NO.: 31 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274) y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 287; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO.: 288, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO.: 289, una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO.: 290; o

(f) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada de SEQ ID NO.: 291; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de DIYPGQGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO.: 299) (SEQ ID NO.: 30 divulgada en las Tablas 1-4 de US 2015/0218274) y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO.: 287; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO.: 293, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO.: 294, una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO.: 295.

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de TIM-3. En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento por ejemplo, un tumor sólido o un tumor maligno hematológico.

Anticuerpos anti-TIM-3 de ejemplo se divulgan en la Patente de los Estados Unidos No.: 8,552,156, WO 2011/155607, EP 2581113 y Publicación de los Estados Unidos No.: 2014/044728.



## Inhibidores de CTLA-4 de ejemplo

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de CTLA-4. En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento por ejemplo, un tumor sólido o un tumor maligno hematológico.

- 5 Anticuerpos anti-CTLA-4 de ejemplo incluyen tremelimumab (anticuerpo monoclonal IgG2 comercializado por Pfizer, anteriormente conocido como ticilimumab, CP-675206); e ipilimumab (anticuerpo CTLA-4, también conocido como MDX-010, CAS No. 477202-00-9).

En una realización, la combinación incluye una molécula de anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, tal como se describe en el presente documento, y un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab. Dosis de ejemplo que se pueden  
10 usar incluyen una dosis de molécula de anticuerpo anti-PD-1 de aproximadamente entre 1 y 10 mg/kg, por ejemplo, 3 mg/kg, y una dosis de un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab, de aproximadamente 3 mg/kg.

Se divulgan otros anticuerpos anti-CTLA-4 de ejemplo en por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No.: 5,811,097.

## Inhibidores IAP de ejemplo

- 15 En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de la proteína de apoptosis (IAP). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de mama, un cáncer de ovario o un cáncer de páncreas), por ejemplo, un tumor hematológico (por ejemplo, un mieloma múltiple).

En algunas realizaciones, el inhibidor de IAP es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4(4-fluorobencil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (A21 Compuesto) o un compuesto divulgado en la Patente de Estados Unidos  
20 No. US 8,552,003.

En algunas realizaciones, el inhibidor de IAP, por ejemplo, (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4(4-fluorobencil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (A21 Compuesto) o un compuesto divulgado en la Patente de Estados Unidos No. 8,552,003 se administra a una dosis de aproximadamente 1800 mg, por ejemplo, una vez por semana.

- 25 Inhibidores de EGFR de ejemplo

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico), un cáncer de páncreas, cáncer de mama o cáncer de colon).

- 30 En algunas realizaciones, el inhibidor de EGFR es (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2013/184757.

En algunas realizaciones, el inhibidor de EGFR, por ejemplo, (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) o un compuesto divulgado en la  
35 Publicación PCT No. WO 2013/184757, se administra a una dosis de 150-250 mg, por ejemplo, diariamente. En algunas realizaciones, el inhibidor de EGFR, por ejemplo, (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2013/184757, se administra a una dosis de aproximadamente 150, 200 o 250 mg, o aproximadamente 150-200 o 200-250 mg.

- 40 En algunas realizaciones, el inhibidor de EGFR se selecciona entre uno o más de erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab, necitumumab, PF-00299804, nimotuzumab o RO5083945.

## Inhibidores de mTOR de ejemplo

- En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de obetivo de rapamicina (mTOR). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el  
45 presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de próstata, un cáncer de mama, un cáncer de cerebro, un cáncer de vejiga, un cáncer pancreático, un cáncer renal, o un cáncer de hígado, un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón microcítico o un cáncer de pulmón no microcítico), un cáncer del sistema respiratorio/torácico, un sarcoma, un cáncer de hueso, un cáncer de pulmón no microcítico, un cáncer endocrino, un astrocitoma, un cáncer cervical, un cáncer neurológico, un cáncer gástrico, o un melanoma), por ejemplo, una tumor maligno hematológico (por ejemplo, una leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica), por ejemplo, un linfoma, o por  
50 ejemplo, un mieloma múltiple).

En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es dactolisib (Compuesto A4) o 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2006/122806.

5 En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR es everolimus (también conocido como AFINITOR®; Compuesto A36) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/085318.

En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR, por ejemplo, everolimus (Compuesto A36), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/085318, se administra a una dosis de aproximadamente 2,5-20 mg/día. En una realización, el inhibidor de mTOR, por ejemplo, everolimus (Compuesto A36), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/085318, se administra a una dosis de aproximadamente 2,5, 5, 10 o 20 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 2,5-5, 5-10 o 10-20 mg/día.

En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR se elige entre uno o más de rapamicina, temsirolimus (TORISEL®), AZD8055, BEZ235, BGT226, XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU-0063794, WYE-354, palomid 529 (P529), PF-04691502 o PKI-587, ridaforolimus (formalmente conocido como deferolimus, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23, 29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.04,9] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclohexil dimetilfosfinato, también conocido como AP23573 y MK8669, y descrito en la Publicación PCT No. WO 03/064383); everolimus (AFINITOR® o RAD001); rapamicina (AY22989, SIROLIMUS®); simapimod (Número de Registro CAS: 164301-51-3); (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (AZD8055); 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (PF04691502, Número de Registro CAS: 1013101-36-4); N2-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-fenil-4H-1-benzopiran-2-il)morfolinium-4-il]metoxi]butil]-L-arginilglicil-L-α-aspartil-L-serina sal interna (SF1126, Número de Registro CAS: 936487-67-1), o XL765 (SAR245409).

Otros inhibidores de mTOR de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, temsirolimus; ridaforolimus (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23, 29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.04,9] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclohexil dimetilfosfinato, también conocido como AP23573 y MK8669; everolimus (RAD001); rapamicina (AY22989); simapimod; (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (AZD8055); 2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (PF04691502); y N2-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-fenil-4H-1-benzopiran-2-il)morfolinium-4-il]metoxi]butil]-L-arginilglicil-L-α-aspartil-L-serina- (SEQ ID NO.: 360), sal interna (SF1126); y XL765.

#### Agonistas de IL-15 de ejemplo

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un agonista de interleuquina-15 (IL-15). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un tumor sólido refractario), (por ejemplo, un melanoma (por ejemplo, un cáncer de riñón metastásico o melanoma avanzado), (por ejemplo, un cáncer de células renales), un cáncer de pulmón no microcítico, un cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, o un cáncer de vejiga (por ejemplo, un cáncer de vejiga invasivo no muscular)), por ejemplo, un tumor maligno hematológico (por ejemplo, una leucemia, por ejemplo, una leucemia mielógena aguda (por ejemplo, una leucemia mielógena aguda refractaria o recidivante), por ejemplo, un linfoma, por ejemplo, un linfoma no Hodgkin (por ejemplo, un linfoma no Hodgkin de células B indolente refractario/recidivante), por ejemplo, o un mieloma múltiple (por ejemplo, un mieloma múltiple refractario o recidivante)).

IL-15, secretada por fagocitos mononucleares (y algunos otros tipos de células) después de la infección viral, regula la activación y la proliferación de células T y células asesinas naturales. Esta citoquina induce la activación de los activadores de transcripción STAT3, STAT5 y STAT6 a través de las vías de transducción de señales de la quinasa JAK en mastocitos, células T y células T epidérmicas dendríticas. La IL-15 y la interleucina-2 (IL-2) son estructuralmente similares y comparten muchas actividades biológicas; ambas pueden unirse a subunidades comunes del receptor de hematopoyetina, lo que regula negativamente la actividad de cada una. El número de células T de memoria CD8+ puede ser regulado mediante un equilibrio entre IL-15 e IL-2.

En algunas realizaciones, el agonista de IL-15 es una IL-15 humana recombinante (rhIL-15), por ejemplo, CYP0150 (Cytune). CYP0150 es una proteína recombinante que consta de una IL-15 humana enlazada al dominio Sushi+ del receptor de cadena alfa humana (transpresentation).

CYP0150 se divulga, por ejemplo, en la Publicación PCT No. WO 2007/046006. CYP0150 tiene la secuencia de aminoácidos de:

MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLRPPATRGDYKDDDDKIEGRITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRK  
AGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCI RDPALVHQRAPPSSGGSGGGSGGGSGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLI  
QSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNI  
KEFLQSFVHVQMFINTS (SEQ ID NO.: 310) (divulgada como SEQ ID NO.: 60 en WO 2007/046006) o  
MDSKGSSQKAGSRLLLLLVSNLLLCQGVVSTTRDYKDDDDKIEGRNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHP

SCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTS  
SGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQITCPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNK  
ATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPP (SEQ ID NO.: 311) (divulgada como SEQ ID NO.: 62 en WO 2007/046006).

En algunas realizaciones, el agonista de IL-15 es ALT-803 (Altor BioScience). ALT-803 es un complejo soluble de IL-15N72D:IL-15R $\alpha$ Su/Fc producido a partir de una línea celular de mamífero recombinante de alto rendimiento que co-expresa IL-15N72D y la proteína de fusión IL-15R $\alpha$ Su/Fc. La IL-15 mutante (N72D) ha potenciado la actividad biológica de IL-15 (Zhu *et al.* 2009, *J Immunol.* 183: 3598). La IL-15N72D mutante y el dominio soluble de IL-15R $\alpha$  pueden formar complejos heterodiméricos estables en solución y este complejo exhibe una mayor actividad biológica (aproximadamente 25 veces más activa) en comparación con la IL-15 no complejada. ALT-803 se divulga, por ejemplo, en la Publicación PCT No. WO 2012/040323 y en la patente de Estados Unidos No. 8,507,222.

En algunas realizaciones, el agonista de IL-15 es hetIL-15 (Admune). HetIL-15 es una IL-15 heterodimérica (IL-15/sIL-15R $\alpha$ ). HetIL-15 se divulga, por ejemplo, en las Publicaciones PCT No. WO 2009/002562 y WO 2014/066527.

#### Agonistas de CD40 de ejemplo

En una realización, la combinación incluye un agonista de CD40. En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de pulmón, un carcinoma de esófago, un melanoma o un carcinoma de células renales), por ejemplo, un tumor maligno hematológico (por ejemplo, una leucemia (por ejemplo, una leucemia linfocítica crónica (CLL)), por ejemplo, un linfoma (por ejemplo, un linfoma no Hodgkin), por ejemplo, o un mieloma múltiple).

En una realización, el agonista de CD40 es ADC-1013 (Alligator/BioInvent). ADC-1013 es un anticuerpo monoclonal agonista totalmente humano de IgG contra CD40 humana. CD40, una proteína de membrana integral que se encuentra en la superficie de los linfocitos B, es un miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral y se expresa altamente en una variedad de cánceres, tales como tumores malignos de células B. Los agonistas CD40, por ejemplo, anticuerpos anti-CD40, tienen la capacidad de sustituir eficazmente la actividad de las células T colaboradoras (Ridge, J. *et al.* (1998) *Nature* 393: 474-478).

ADC-1013 se divulga, por ejemplo, en la Publicación PCT No. WO 2015/091853. Los clones de ADC-1013 incluyen, por ejemplo, 1136/1137, 1132/1133, 1148/1149, 1140/1135, 1134/1135, 1107/1108, 1142/1135, 1146/1147 y 1150/1151.

La región variable de cadena pesada de 1132/1133 tiene la secuencia de aminoácidos de: EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIGSYGGGTYYADSVKGRFTISRDNK  
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYVNFQMDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 312) (divulgada como SEQ ID NO.: 65 en WO 2015/091853). La región variable de cadena ligera de 1132/1133 tiene la secuencia de aminoácidos de: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ  
PEDFATYYCQYGRNPPTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 313) (divulgada como SEQ ID NO.: 66 en WO 2015/091853). La CDR1 de cadena pesada de 1132/1133 tiene la secuencia de aminoácidos de: GFTFSSYA (SEQ ID NO: 314) (divulgada como SEQ ID NO.: 13 en WO 2015/091853). La CDR2 de cadena pesada de 1132/1133 tiene la secuencia de aminoácidos de: IGSYGGGT (SEQ ID NO: 315) (divulgada como SEQ ID NO.: 14 en WO 2015/091853). La CDR3 de cadena pesada de 1132/1133 tiene la secuencia de aminoácidos de: ARYVNFQMDY (SEQ ID NO: 316) (divulgada como SEQ ID NO.: 15 en WO 2015/091853). La CDR1 de cadena ligera de 1132/1133 tiene la secuencia de aminoácidos de: QSISSY (SEQ ID NO: 317) (divulgada como SEQ ID NO.: 16 en WO 2015/091853). La CDR2 de cadena ligera de 1132/1133 tiene la secuencia de aminoácidos de: AAS (SEQ ID NO: 289) (divulgada como SEQ ID NO.: 17 en WO 2015/091853). La CDR3 de cadena ligera de 1132/1133 tiene la secuencia de aminoácidos de: QQYGRNPPT (SEQ ID NO: 318) (divulgada como SEQ ID NO.: 18 en WO 2015/091853).

La región variable de cadena pesada de 1107/1108 tiene la secuencia de aminoácidos de: EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNK  
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRVWGFQYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 319) (divulgada como SEQ ID NO.: 79 en WO 2015/091853). La región variable de cadena ligera de 1107/1108 tiene la secuencia de aminoácidos de: (SEQ ID NO: 320): DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT  
DFTLTISLQPEDFATYYCQYGVYPPTFGQGTKLEIK (divulgada como SEQ ID NO.: 80 en WO 2015/091853). La CDR1 de cadena pesada de 1107/1108 tiene la secuencia de aminoácidos de: GFTFSSYA (SEQ ID NO: 314) (divulgada como SEQ ID NO.: 55 en WO 2015/091853). La CDR2 de cadena pesada de 1107/1108 tiene la secuencia de aminoácidos de: ISGSGGST (SEQ ID NO: 321) (divulgada como SEQ ID NO.: 56 en WO 2015/091853). La CDR3 de cadena pesada de 1107/1108 tiene la secuencia de aminoácidos de: ARRVWGFQY (divulgada como SEQ ID NO.: 57 en WO 2015/091853). La CDR1 de cadena ligera de 1107/1108 tiene la secuencia de aminoácidos de: QSISSY (SEQ ID NO: 317) (divulgada como SEQ ID NO.: 58 en WO 2015/091853). La CDR2 de cadena ligera de 1107/1108 tiene la secuencia de aminoácidos de: AAS (SEQ ID NO: 289) (divulgada como SEQ ID NO.: 59 en WO 2015/091853). La CDR3 de cadena ligera de 1107/1108 tiene la secuencia de aminoácidos de: QQYGVYPPT (SEQ ID NO: 323) (divulgada como SEQ ID NO.: 60 en WO 2015/091853).

En algunas realizaciones, el agonista de CD40 es EMD ISF35. ISF35 es una CD154 quimérica. ISF se divulga en las Publicaciones PCT No. WO 2003/099340 y WO 2008/070743.

5 En algunas realizaciones, el agonista de CD40 es dacetuzumab. Dacetuzumab también se conoce como SGN-40 o huS2C6. Dacetuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a CD40. Dacetuzumab se divulga, por ejemplo, en Advani *et al.* *J Clin Oncol.* 2009; 27(26): 4371-7; y Khubchandani *et al.* *Curr Opin Investig Drugs.* 2009; 10(6): 579-87.

10 En algunas realizaciones, el agonista de CD40 es lucatumumab (Número de Registro CAS: 903512-50-5). Lucatumumab también se conoce como CHIR-12.12 o HCD-122. Lucatumumab se une e inhibe CD40, inhibiendo de este modo la proliferación celular inducida por el ligando de CD40 y provocando la lisis celular a través de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) en células que sobreexpresan CD40. Lucatumumab se divulga, por ejemplo, en Tai *et al.* *Cancer Res.* 2005; 65(13): 5898-906.

Los anticuerpos anti-CD40 tienen la capacidad de sustituir eficazmente la actividad de las células T colaboradoras (Ridge, J. *et al.* (1998) *Nature* 393: 474-478) y se pueden usar en conjunción con anticuerpos PD-1 (Ito, N. *et al.* (2000) *Immunobiology* 201 (5) 527-40).

15 Agonistas de OX40 de ejemplo

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un agonista de OX40. En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de mama, un melanoma, un cáncer de cabeza y cuello o un cáncer de próstata), por ejemplo, un tumor hematológico (por ejemplo, linfoma (por ejemplo, un linfoma de células B)).

20 OX40, también conocida como CD134, una glicoproteína de superficie celular y miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), se expresa en linfocitos T y proporciona una señal co-estimuladora para la proliferación y supervivencia de células T activadas. La activación OX40 puede inducir la proliferación de linfocitos T efectores, lo cual promueve una respuesta inmunitaria contra las células tumorales que expresan antígenos asociados a tumores (TAA).

25 En algunas realizaciones, el agonista de OX40 se elige entre mAb 106-222, 106-222 humanizado (Hu106), mAb 119-122 o 119-122 humanizado (Hu119).

30 MAb 106-222, 106-222 (Hu106) humanizado, mAb 119-122 y 119-122 (Hu119) humanizado se divulgan, por ejemplo, en la Publicación PCT No. WO 2012/027328 y la Patente de Estados Unidos No. 9,006,399. La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada de mAb 106-222 se describe como SEQ ID NO.: 4 en WO 2012/027328. La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera de mAb 106-222 se describe como SEQ ID NO.: 10 en WO 2012/027328. La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada de 106-222 (Hu106) humanizado se describe como SEQ ID NO.: 5 en WO 2012/027328. La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera de 106-222 (Hu106) humanizado se describe como SEQ ID NO.: 11 en WO 2012/027328. La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada de mAb 119-122 se describe como SEQ ID NO.: 16 en WO 2012/027328. La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera de mAb 119-122 se describe como SEQ ID NO.: 22 en WO 2012/027328. La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada de 119-122 (Hu119) humanizado se describe como SEQ ID NO.: 17 en WO 2012/027328. La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera de 119-122 (Hu119) humanizado se describe como SEQ ID NO.: 23 en WO 2012/027328.

40 En algunas realizaciones, el agonista de OX40 es un anticuerpo monoclonal humanizado descrito en la Patente de Estados Unidos No. 7,959,925 y la Publicación PCT No. WO 2006/121810.

En algunas realizaciones, el agonista de OX40 se elige entre MEDI6469, MEDI0562 o MEDI6383. MEDI6469 es un anticuerpo monoclonal murino contra OX40. MEDI0562 es un anticuerpo monoclonal humanizado contra OX40. MEDI6383 es un anticuerpo monoclonal contra OX40.

45 En algunas realizaciones, el agonista de OX40, por ejemplo, MEDI6469, se administra por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 0,4 mg/kg, por ejemplo, cada día de por medio.

Otros anticuerpos anti-OX-40 de ejemplo se divulgan, por ejemplo, en Weinberg, A. *et al.* (2000) *Immunol* 164: 2160-2169).

Agonistas de CD27 de ejemplo

50 En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un agonista de CD27. En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un melanoma, un carcinoma de células renales, un adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un adenocarcinoma colorrectal o un cáncer de pulmón no microcítico), por ejemplo, un tumor maligno hematológico (por ejemplo, un linfoma (por ejemplo, un

linfoma de Hodgkin, un linfoma de Burkett, un linfoma de células del manto, un linfoma primario del sistema nervioso central o un linfoma de células B de zona marginal) o una leucemia (por ejemplo, una leucemia linfocítica crónica (CLL)).

5 En una realización, el agonista de CD27 es varilumab (Número de Registro CAS: 1393344-72-3). Varilumab también se conoce como CDX-1127 (Celldex) o 1F5. Varilumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano (mAb) que se dirige a CD27, molécula en la vía de activación de linfocitos. CDX-1127 es un mAb anti-CD27 mAb agonista que puede activar las células T humanas en el contexto de la estimulación de receptores de células T y, por lo tanto, mediar efectos anti-tumorales. CDX-1127 también puede proporcionar efectos terapéuticos directos contra tumores con expresión de CD27.

10 Varilumab se divulga, por ejemplo, en Vitale *et al.*, *Clin Cancer Res.* 2012;18(14): 3812-21, WO 2008/051424 y US 8,481,029.

En una realización, el agonista de CD27 es BION-1402 (BioNovion). BION-1402 también se conoce como hCD27.15. BION-1402 es un anticuerpo monoclonal de CD27 anti-humano. BION-1402 puede estimular la proliferación y/o supervivencia de las células CD27+. BION-1402 puede activar CD27 humana más eficazmente que su ligando CD70, lo cual resulta en un aumento significativo del efecto sobre la proliferación de las células T CD4+ y CD8+.

15 BION-1402 se divulga, por ejemplo, como hCD27.15 en WO 2012/004367. Este anticuerpo se produjo por hibridoma hCD27.15, depositado en ATCC en el 2 de junio de 2010 bajo el número PTA-11008. La región variable de cadena pesada de hCD27.15 tiene la secuencia de aminoácidos de:

20 EVRLQQSGADLVKPGASVKLSCASGFIKATYMHVVRQRPEQGLEWIGRIDPANGE KY  
DPKFQVKAITADTSSSTAYLQLNSLTSDDTAVYYCARYAWYFDVWGAGTTVTSSAKTTPPXVYPXXPGS (SEQ ID  
NO.: 324) (divulgada como SEQ ID NO.: 3 en WO 2012/004367). La región variable de cadena ligera de CD27.15  
tiene la secuencia de aminoácidos de:  
DIQMTQSPASLSASVGDVTITCRASENIYSFLAWYHQKQGRSPQLLVYHAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSL  
25 QAEDFGSYQCQHYGSPITFGAGTKLEVKRADAAPTIVSIFPPSSEELSL (SEQ ID NO.: 325) (divulgada como SEQ ID  
NO.: 4 en WO 2012/004367). La CDR1 de cadena pesada de hCD27.15 tiene la secuencia de aminoácidos de:  
GFIKATYMH (SEQ ID NO.: 326) (divulgada como SEQ ID NO.: 5 en WO 2012/004367). La CDR2 de cadena pesada  
de hCD27.15 tiene la secuencia de aminoácidos de: RIDPANGETKYDPKFQV (SEQ ID NO.: 327) (divulgada como  
SEQ ID NO.: 6 en WO 2012/004367). La CDR3 de cadena pesada de hCD27.15 tiene la secuencia de aminoácidos  
de: YAWYFDV (SEQ ID NO.: 328) (divulgada como SEQ ID NO.: 7 en WO 2012/004367). La CDR1 de cadena ligera  
30 de hCD27.15 tiene la secuencia de aminoácidos de: RASENIYSFLA (SEQ ID NO.: 329) (divulgada como SEQ ID NO.:  
8 en WO 2012/004367). La CDR2 de cadena ligera de hCD27.15 tiene la secuencia de aminoácidos de: HAKTLAE  
(SEQ ID NO.: 330) (divulgada como SEQ ID NO.: 9 en WO 2012/004367). La CDR3 de cadena ligera de hCD27.15  
tiene la secuencia de aminoácidos de: QHYGSPIT (SEQ ID NO.: 331) (divulgada como SEQ ID NO.: 10 en WO  
2012/004367).

35 Agentes de unión a CSF-1/1R de ejemplo

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un agente de unión a CSF-1/1R. En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de próstata, un cáncer de mama o sinovitis villonodular pigmentada (SVP)).

40 En algunas realizaciones, el agente de unión a CSF-1/1R es un inhibidor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF).

En otra realización, el agente de unión a CSF-1/1R es 4-((2-((1R,2R)-2-hidrox ciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metil ilpicolinamida (Compuesto A15), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2005/073224.

45 En algunas realizaciones, el agente de unión a CSF-1/1R es un inhibidor de M-CSF, Compuesto A33, o un agente de unión a CSF-1 divulgado en la Publicación PCT No. WO 2004/045532 o en la publicación PCT No. WO 2005/068503, incluyendo RX1 o 5H4 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo o fragmento Fab contra M-CSF).

En algunas realizaciones, el agente de unión a CSF-1/1R, por ejemplo, un inhibidor de M-CSF, Compuesto A33, o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2004/045532 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo o fragmento Fab contra M-CSF), se administra a una dosis promedio de aproximadamente 10 mg/kg. En algunas  
50 realizaciones, el agente de unión a CSF-1/1R es un inhibidor de CSF1R o 4-(2-((1R, 2R)-2-hidrox ciclohexilamino)benzotiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida. 4-(2-((1R, 2R)-2-hidrox ciclohexilamino)benzotiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida se divulga como Ejemplo 157 en la página 117 de la publicación PCT No. WO 2007/121484.

En algunas realizaciones, el agente de unión a CSF-1/1R es pexidartinib (Número de Registro CAS 1029044-16-3). Pexidartinib también se conoce como PLX3397 o 5-((5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metil)-N-((6-  
55 (trifluorometil)piridin-3-il)metil)piridin-2-amina. Pexidartinib es un inhibidor de un receptor de la tirosina quinasa de molécula pequeña de KIT, CSF1R y FLT3. FLT3, CSF1R y FLT3 se sobreexpresan o se mutan en muchos tipos de

células cancerosas y juegan papeles importantes en la proliferación celular y la metástasis del tumor. PLX3397 se puede unir e inhibir la fosforilación del receptor del factor de células madre (KIT), el receptor del factor-1 estimulante de colonias (CSF1R) y la tirosina quinasa 3 de tipo FMS (FLT3), lo cual puede resultar en la inhibición de la proliferación de células tumorales y la modulación negativa de los macrófagos, osteoclastos y mastocitos implicados en la enfermedad metastásica osteolítica. En algunas realizaciones, el agente de unión a CSF-1/1R, por ejemplo, pexidartinib, se usa en combinación con un inhibidor de PD-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 descrita en el presente documento.

En algunas realizaciones, el agente de unión a CSF-1/1R es emactuzumab. Emactuzumab también se conoce como RG7155 o RO5509554. Emactuzumab es un mAb humanizado de IgG1 que se dirige a CSF1R. En algunas realizaciones, el agente de unión a CSF-1/1R, por ejemplo, pexidartinib, se usa en combinación con un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 descrita en el presente documento.

En algunas realizaciones, el agente de unión a CSF-1/1R es FPA008. FPA008 es un mAb humanizado que inhibe CSF1R. En algunas realizaciones, el agente de unión a CSF-1/1R, por ejemplo, FPA008, se usa en combinación con un inhibidor de PD-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 descrita en el presente documento.

Inhibidores de IL-17 de ejemplo

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de interleuquina-17 (IL-17). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de mama, un cáncer de pulmón o un cáncer de colon).

En algunas realizaciones, el inhibidor de IL-17 es secukinumab (Números de Registro CAS: 875356-43-7 (cadena pesada) y 875356-44-8 (cadena ligera)). Secukinumab también se conoce como AIN457 y COSENTYX®. Secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante de IgG1/k que se une específicamente a IL-17A. Se expresa en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) recombinante.

Secukinumab se describe, por ejemplo, en WO 2006/013107, US 7,807,155, US 8,119,131, US 8,617,552 y EP 1776142. La región variable de cadena pesada de secukinumab tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO.:332):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYVGSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCVRDYYDILTDDYIHYWYFDLWGRGTLTVSS (divulgada en SEQ ID NO.: 8 en WO 2006/013107). La región variable de cadena ligera de secukinumab tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO.:333):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYVGSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCVRDYYDILTDDYIHYWYFDLWGRGTLTVSS (divulgada en SEQ ID NO.: 10 en WO 2006/013107). La CDR1 de cadena pesada de secukinumab tiene la secuencia de aminoácidos de NYWMN (SEQ ID NO.:334) (divulgada como SEQ ID NO.: 1 en WO 2006/013107). La CDR2 de cadena pesada de secukinumab tiene la secuencia de aminoácidos de AINQDGSEKYYVGSVKG (SEQ ID NO.:335) (divulgada como SEQ ID NO.: 2 en WO 2006/013107). La CDR3 de cadena pesada de secukinumab tiene la secuencia de aminoácidos de DYYDILTDDYIHYWYFDL (SEQ ID NO.:336) (divulgada como SEQ ID NO.: 3 en WO 2006/013107). La CDR1 de cadena ligera de secukinumab tiene la secuencia de aminoácidos de RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO.:337) (divulgada como SEQ ID NO.: 4 en WO 2006/013107). La CDR2 de cadena ligera de secukinumab tiene la secuencia de aminoácidos de GASSRAT (SEQ ID NO.:338) (divulgada como SEQ ID NO.: 5 en WO 2006/013107). La CDR3 de cadena ligera de secukinumab tiene la secuencia de aminoácidos de GASSRAT (SEQ ID NO.:361) (divulgada como SEQ ID NO.: 6 en WO 2006/013107).

En algunas realizaciones, el inhibidor de IL-17 es CJM112. CJM112 también se conoce como XAB4. CJM112 es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que se dirige a IL-17A.

CJM112 se divulga, por ejemplo, en WO 2014/122613. La cadena pesada de CJM112 tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO.:339):

EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSLYYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (divulgada como SEQ ID NO.: 14 en WO 2014/122613). La cadena ligera de CJM112 tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO.:340):

AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRPSQGINWELAWYQQKPKGAPKLLIYDASSLEQGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQFNISYPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (divulgada como SEQ ID NO.: 44 en WO 2014/122613).

En algunas realizaciones, el inhibidor de IL-17 es ixekizumab (Números de Registro CAS: 1143503-69-8). Ixekizumab también se conoce como LY2439821. Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal de IgG4 humanizado que se dirige a IL-17A.

Ixekizumab se divulga, por ejemplo, en WO 2007/070750, US 7,838,638 y US 8,110,191. La región variable de cadena pesada de ixekizumab tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO.:341): QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYSFTDYHHWVRQAPGQGLEWMGVINPMYGTDDYNQRFKGRVTITADESTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYDYFTGTGVYWGQGLTVTVSS (divulgada como SEQ ID NO.: 118 en WO 2007/070750). La región variable de cadena ligera de ixekizumab tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO.:342):

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSRGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFIGVPDRFSGSGSGDFTL KISRVEAEDVGVYYCSQSTHLPFTFGQGTKLEI (divulgada como SEQ ID NO.: 241 en WO 2007/070750).

En algunas realizaciones, el inhibidor de IL-17 es brodalumab (Números de Registro CAS: 1174395-19-7). Brodalumab también se conoce como AMG 827 o AM-14. Brodalumab se une al receptor de la interleucina-17 A (IL-17RA) y evita que IL-17 active el receptor.

Brodalumab se divulga, por ejemplo, en WO 2008/054603, US 7,767,206, US 7,786,284, US 7,833,527, US 7,939,070, US 8,435,518, US 8,545,842, US 8,790,648 y US 9,073,999. La CDR1 de cadena pesada de brodalumab tiene la secuencia de aminoácidos de RYGIS (SEQ ID NO.:343) (divulgada como SEQ ID NO.: 146 en WO 2008/054603). La CDR2 de cadena pesada de brodalumab tiene la secuencia de aminoácidos de WISTYSGNTNYAQKLQG (SEQ ID NO.: 344) (divulgada como SEQ ID NO.: 147 en WO 2008/054603). La CDR3 de cadena pesada de brodalumab tiene la secuencia de aminoácidos de RQLYFDY (SEQ ID NO.: 345) (divulgada como SEQ ID NO.: 148 en WO 2008/054603). La CDR1 de cadena ligera de brodalumab tiene la secuencia de aminoácidos de RASQSVSSNLA (SEQ ID NO.: 346) (divulgada como SEQ ID NO.: 224 en WO 2008/054603). La CDR2 de cadena pesada de brodalumab tiene la secuencia de aminoácidos de DASTRAT (SEQ ID NO.: 347) (divulgada como SEQ ID NO.: 225 en WO 2008/054603). La CDR3 de cadena pesada de brodalumab tiene la secuencia de aminoácidos de QQYDNWPLT (SEQ ID NO.: 348) (divulgada como SEQ ID NO.: 226 en WO 2008/054603).

Inhibidores de IL-1β de ejemplo

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de interleucina- beta (IL-1β). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor maligno hematológico (por ejemplo, un linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin), una leucemia (por ejemplo, una leucemia aguda o crónica), o un mieloma múltiple).

En algunas realizaciones, el inhibidor de IL-1β es canakinumab. Canakinumab también se conoce como ACZ885 o Ilaris®. Canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1/k que neutraliza la bioactividad de IL-1β humana.

Canakinumab se divulga, por ejemplo, en WO 2002/16436, US 7,446,175 y EP 1313769. La región variable de cadena pesada de canakinumab tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO.:348):

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSVYGMNWRQAPGKGLEWVAIIWYDGD NQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNGLR AEDTAVYYCARDLRTGPFDYWGQGLTVTVSS (divulgada como SEQ ID NO.: 1 en US 7,446,175). La región variable de cadena ligera de canakinumab tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO.:350):

MLPSQLIGIFLLWVPASRGEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSFSGVPS RFGSGSGDFTLTINSLEAEDAAAYYCHQSSSLPFTFGPGTKVDIK (divulgada como SEQ ID NO.: 2 en US 7,446,175).

Inhibidores de CXCR2 de ejemplo

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor del receptor 2 (CXCR2) de la quimiocina (motivo C-X-C). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de mama, un sarcoma metastásico, un cáncer pancreático, un melanoma, un carcinoma de células renales (CCR), un cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC) o un tumor pediátrico (por ejemplo, un rhabdomyosarcoma).

En algunas realizaciones, el inhibidor de CXCR2 es danirixina (Número de Registro CAS: 954126-98-8). La danirixina también se conoce como GSK1325756 o 1-(4-cloro-2-hidroxi-3-piperidin-3-ilsulfonilfenil)-3-(3-fluoro-2-metilfenil)urea. La danirixina se divulga, por ejemplo, en Miller *et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet* (2014) 39: 173–181; y Miller *et al. BMC Pharmacology and Toxicology* (2015), 16: 18.

En algunas realizaciones, el inhibidor de CXCR2 es reparixina (Número de Registro CAS: 266359-83-5). La reparixina también se conoce como repertaxina o (2R)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]-N-metilsulfonilpropanamida. La reparixina es un inhibidor alostérico no competitivo de CXCR1/2. La reparixina se divulga, por ejemplo, en Zarbock *et al. British Journal of Pharmacology* (2008), 1–8.

En algunas realizaciones, el inhibidor de CXCR2 es navarixina. La navarixina también se conoce como MK-7123, SCH 527123, PS291822 o 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-[[2-[(1R)-1-(5-metilfuran-2-il)propil]amino]-3,4-dioxociclobuten-1-il]amino]benzamida. La navarixina se divulga, por ejemplo, en Ning *et al. Mol Cancer Ther.* 2012; 11(6): 1353-64.

Inhibidores de PI3K- $\gamma$ , - $\delta$  de ejemplo

- 5 En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de la fosfatidilinositol-4,5-bifosfato 3-quinasa (PI3K), por ejemplo, 3-quinasa fosfatidilinositol-4,5-bifosfato gamma y/o delta (PI3K- $\gamma$ ,  $\delta$ ). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de próstata, un cáncer de mama, un cáncer de cerebro, un cáncer de vejiga, un cáncer pancreático, un cáncer renal, un tumor sólido, un cáncer de hígado, un cáncer de pulmón no microcítico, un cáncer endocrino, un cáncer de ovario, un melanoma, un cáncer del sistema reproductor femenino, un cáncer del sistema digestivo/gastrointestinal, un glioblastoma multiforme, un cáncer de cabeza y cuello o un cáncer de colon), por ejemplo, un tumor maligno hematológico (por ejemplo, una leucemia (por ejemplo, una leucemia linfocítica, por ejemplo, leucemia linfocítica crónica (CLL) (por ejemplo, CLL recidivante)), por ejemplo, un linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin (por ejemplo, linfoma no Hodgkin de células B folicular (FL) recidivante o linfoma linfocítico pequeño recidivante (LLP)), o por ejemplo, un mieloma múltiple).

En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de las isoformas delta y gamma de PI3K. Inhibidores de PI3K de ejemplo que se pueden usar en combinación se describen en por ejemplo, WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886, y un inhibidor de PI3K dual (por ejemplo, Novartis BEZ235).

En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K- $\gamma$ ,  $\delta$  es idelalisib (Número de Registro CAS: 870281-82-6). Idelalisib también se conoce como ZYDELIG®, GS-1101, CAL-101 o 5-fluoro-3-fenil-2-[(1S)-1-(7H-purin-6-ilamino)propil]-4(3H)-quinazolinona. Idelalisib bloquea P110 $\delta$ , la isoforma delta de PI3K. Idelalisib se divulga, por ejemplo, en Wu *et al. Journal of Hematology & Oncology* (2013) 6: 36.

- 25 En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K- $\gamma$ ,  $\delta$  es dactolisib (Compuesto A4) o 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2006/122806.

En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es buparlisib (Compuesto A6) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/084786.

- 30 En una realización, el inhibidor de PI3K- $\gamma$ ,  $\delta$ , por ejemplo, buparlisib (Compuesto A6), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/084786, se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg (por ejemplo, diariamente).

Otros inhibidores de PI3K- $\gamma$ ,  $\delta$  de ejemplo, que se pueden usar en la combinación incluyen, por ejemplo, pictilisib (GDC-0941), LY294002, pilaralisib (XL147), PI-3065, PI-103, VS-5584 (SB2343), CZC24832, duvelisib (IPI-145, INK1197), TG100-115, CAY10505, GSK1059615, PF-04691502, AS-605240, voxtalisib (SAR245409, XL765), IC-87114, omipalisib (GSK2126458, GSK458), TG100713, gedatolisib (PF-05212384, PKI-587), PKI-402, análogo de XL147, PIK-90, PIK-293, PIK-294, 3-metiladenina (3-MA), AS-252424, AS-604850 o apitolisib (GDC-0980, RG7422).

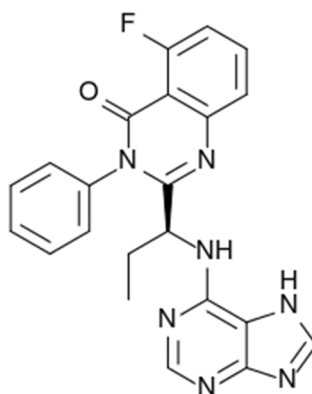
En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es el Compuesto A8 o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/029082.

- 40 En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de pan-PI3K, (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto A13) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/124826.

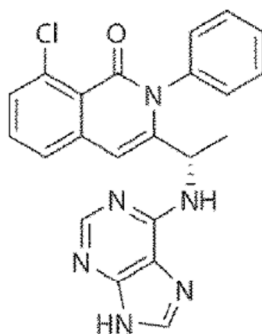
Inhibidores de PI3K- $\gamma$ , - $\delta$  de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, duvelisib e idelalisib. Idelalisib (también conocido como GS-1101 o CAL-101; Gilead) es una pequeña molécula que bloquea la isoforma delta de PI3K. La estructura de idelalisib (5-fluoro-3-fenil-2-[(1S)-1-(7H-purin-6-ilamino)propil]-4(3H)-quinazolinona) se muestra a continuación.

45





Duvelisib (también conocido como IPI-145; Infinity Pharmaceuticals y Abbvie) es una pequeña molécula que bloquea PI3K- $\delta$ ,  $\gamma$ . La estructura de duvelisib (8-cloro-2-fenil-3-[(1S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-1(2H)-isoquinolinona) se muestra a continuación.



En una realización, el inhibidor es un fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) dual y un inhibidor de mTOR seleccionado de entre 2-amino-8-[*trans*-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (PF-04691502); *N*-[4-[[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]carbonil]fenil]-*N*'-[4-(4,6-di-4-morfolinil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (PF-05212384, PKI-587); 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]fenil]propanenitrilo (BEZ-235); apitolisib (GDC-0980, RG7422); 2,4-difluoro-*N*-[2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil]bencenosulfonamida (GSK2126458); 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2(3*H*)-ona ácido maléico (NVP-BGT226); 3-[4-(4-morfolinil)pirido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-2-il]fenol (PI-103); 5-(9-isopropil-8-metil-2-morfolino-9*H*-purin-6-il)pirimidin-2-amina (VS-5584, SB2343); y *N*-[2-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-3-il]-4-[(4-metil-3-metoxifenil)carbonil]aminofenilsulfonamida (XL765).

Inhibidores de BAFF-R de ejemplo

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de receptores del factor de activación de células B (BAFF-R). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor maligno hematológico (por ejemplo, una leucemia (por ejemplo, una leucemia linfocítica crónica (CLL), (por ejemplo, una leucemia linfocítica crónica recidivante o refractaria).

En una realización, el inhibidor de BAFF-R es VAY736. VAY736 es un anticuerpo monoclonal derivado de una biblioteca combinatoria de anticuerpos completamente humanos (HuCAL) que se dirige a BAFF-R. BAFF-R, también conocido como el miembro 13C de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, se sobreexpresa en ciertos tipos de células tumorales y enfermedades autoinmunes. VAY736 tiene actividades anti-inflamatorias y antineoplásicas. En las células cancerosas, BAFF-R juega un papel clave en la proliferación y la supervivencia de las células B. VAY736 se dirige y se une a BAFF-R, lo cual inhibe tanto la interacción BAFF/BAFF-R como la señalización mediada por BAFF-R. Esto puede disminuir el crecimiento celular en células tumorales que expresan BAFF-R.

VAY736 se divulga, por ejemplo, en US 8,106,163. La CDR1 de cadena pesada de VAY736 tiene la secuencia de aminoácidos de GDSVSSNSAAWG (SEQ ID NO.: 351) (divulgada como SEQ ID NO.: 3 en US 8,106,163). La CDR3

de cadena pesada de VAY736 tiene la secuencia de aminoácidos de RIYYRSKWYNSYAVSVKS (SEQ ID NO.: 352) (divulgada como SEQ ID NO.: 10 en US 8,106,163). La CDR3 de cadena pesada de VAY736 tiene la secuencia de aminoácidos de RIYYRSKWYNSYAVSVKS (SEQ ID NO.: 362) (divulgada como SEQ ID NO.: 17 en US 8,106,163). La CDR1 de cadena ligera de VAY736 tiene la secuencia de aminoácidos de RASQFISSSYLS (SEQ ID NO.: 353) (divulgada como SEQ ID NO.: 24 en US 8,106,163). La CDR3 de cadena ligera de VAY736 tiene la secuencia de aminoácidos de LLIYGSSSRAT (SEQ ID NO.: 354) (divulgada como SEQ ID NO.: 31 en US 8,106,163). La CDR3 de cadena ligera de VAY736 tiene la secuencia de aminoácidos de QQLYSSPM (SEQ ID NO.: 355) (divulgada como SEQ ID NO.: 38 en US 8,106,163). La región variable de cadena pesada de VAY736 tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO.:356):

10 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDT SKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDVSWGQGLTVTVSS (divulgada como SEQ ID NO.: 52 en US 8,106,163). La región variable de cadena ligera de VAY736 tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO.:357):

15 DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL EPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRT (divulgada como SEQ ID NO.: 45 en US 8,106,163). La cadena pesada de VAY736 tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO.:358):

20 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDT SKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDVSWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTH TCPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (divulgada como SEQ ID NO.: 75 en US 8,106,163). La región variable de cadena ligera de VAY736 tiene la secuencia de aminoácidos de (SEQ ID NO.:359):

25 DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL EPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (divulgada como SEQ ID NO.: 71 en US 8,106,163).

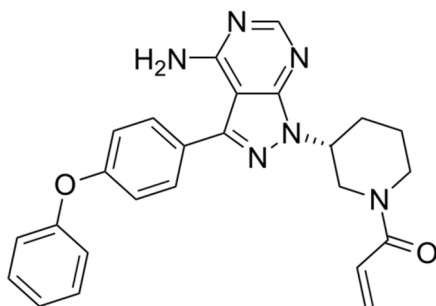
Inhibidores de MALT-1/BTK de ejemplo

30 En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de MALT-1 y/o BTK. En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento.

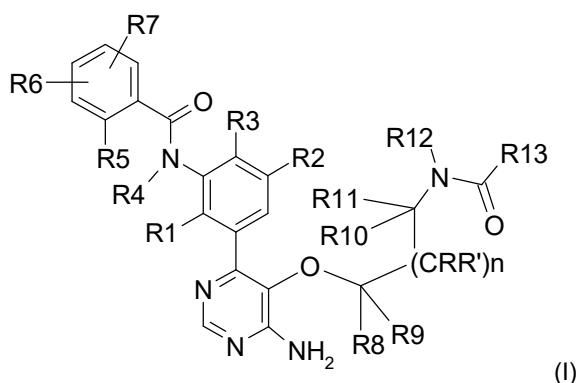
35 Ejemplos de inhibidores de MALT-1/BTK incluyen, pero no se limitan a, (S)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea, (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea, (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea, (R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea, (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea, (S)-1-(7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea, (S)-1-(2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea, (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-cianopiridin-3-il)urea,

40 Ejemplos de inhibidores de BTK incluyen, pero no se limitan a, ibrutinib (PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; o LFM-A13. En una realización, el inhibidor de BTK no reduce ni inhibe la actividad quinasa de la quinasa inducible por interleuquina-2 (ITK), y se selecciona de GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774 o LFM-A13.

45 En una realización, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de BTK, por ejemplo, ibrutinib (PCI-32765). La estructura del ibrutinib (1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona) se muestra a continuación.



- 5 En otras realizaciones, el inhibidor de BTK es un inhibidor de BTK descrito en la Solicitud Internacional WO/2015/079417, que se incluye aquí en su totalidad como referencia. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el inhibidor de BTK es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



en donde,

- R1 es hidrógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con hidroxilo;
- R2 es hidrógeno o halógeno;
- 10 R3 es hidrógeno o halógeno;
- R4 es hidrógeno;
- R5 es hidrógeno o halógeno;
- o R4 y R5 están unidos entre sí y representan un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH = CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-; o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;
- 15 R6 y R7 representan independientemente el uno del otro H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;
- R8, R9, R, R', R10 y R11 independientemente los unos de los otros representan H, o alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6; o dos cualquiera de R8, R9, R, R', R10 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;
- 20 R12 es hidrógeno o alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi C1-C6;
- o R12 y uno cualquiera de R8, R9, R, R', R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6;
- n es 0 o 1; y
- 25 R13 es alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o N,N-di-alquil-C1-C6 amino; alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6; u óxido de alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

En algunas realizaciones, el inhibidor de BTK de Fórmula I se selecciona de: N-(3-(5-((1-acrililazetidín-3-il)oxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (E)-N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-

enoil)azetidín-3-il)oxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(6-amino-5-((1-propiloilazetidín-3-il)oxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-inoil)azetidín-3-il)oxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(5-((1-acriloilpiperidín-4-il)oxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilacrilamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (E)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilbut-2-enamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilpropiolamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (E)-N-(3-(6-amino-5-(2-(4-metoxi-N-metilbut-2-enamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilbut-2-inamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(2-((4-amino-6-(3-(4-ciclopropil-2-fluorobenzamido)-5-fluoro-2-metilfenil)pirimidín-5-il)oxi)etil)-N-metiloxirane-2-carboxamida; N-(2-((4-amino-6-(3-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxoisoquinolín-2(1H)-il)fenil)pirimidín-5-il)oxi)etil)-N-metilacrilamida; N-(3-(5-(2-acrilamidoetoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(6-amino-5-(2-(N-etilacrilamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(6-amino-5-(2-(N-(2-fluoroetil)acrilamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(5-((1-acrilamidociclopropil)metoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (S)-N-(3-(5-(2-acrilamidopropoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(but-2-inamido)propoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilacrilamido)propoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilbut-2-inamido)propoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(6-amino-5-(3-(N-metilacrilamido)propoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (S)-N-(3-(5-((1-acriloilpirrolidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (S)-N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-inoil)pirrolidín-2-il)metoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (S)-2-(3-(5-((1-acriloilpirrolidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolín-1(2H)-ona; N-(2-((4-amino-6-(3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolín-2(1H)-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)pirimidín-5-il)oxi)etil)-N-metilacrilamida; N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acriloil-4-metoxipirrolidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(6-amino-5-(((2S,4R)-1-(but-2-inoil)-4-metoxipirrolidín-2-il)metoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; 2-(3-(5-(((2S,4R)-1-acriloil-4-metoxipirrolidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolín-1(2H)-ona; N-(3-(5-(((2S,4S)-1-acriloil-4-metoxipirrolidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(6-amino-5-(((2S,4S)-1-(but-2-inoil)-4-metoxipirrolidín-2-il)metoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acriloil-4-fluoropirrolidín-2-il)metoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (S)-N-(3-(5-((1-acriloilazetidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (S)-N-(3-(6-amino-5-((1-propiloilazetidín-2-il)metoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (S)-2-(3-(5-((1-acriloilazetidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolín-1(2H)-ona; (R)-N-(3-(5-((1-acriloilazetidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (R)-N-(3-(5-((1-acriloilpiperidín-3-il)metoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(5-(((2R,3S)-1-acriloil-3-metoxipirrolidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acriloil-4-cianopirrolidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; o N-(3-(5-(((2S,4S)-1-acriloil-4-cianopirrolidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida.

A menos que se indique lo contrario, los términos químicos usados anteriormente en la descripción del inhibidor de BTK de Fórmula I se usan de acuerdo con su significado según lo establece la Solicitud Internacional WO/2015/079417.

#### Inhibidores de JAK de ejemplo

En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de la quinasa Janus (JAK). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de colon, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón, un cáncer de mama o un cáncer pancreático), por ejemplo, un tumor maligno hematológico (por ejemplo, una leucemia (por ejemplo, una leucemia mieloide o una leucemia linfocítica), por ejemplo, un linfoma (por ejemplo, un linfoma no Hodgkin) o por ejemplo, o un mieloma múltiple).

En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK es 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolín-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal diclorhidrato del mismo, o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2007/070514.

En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK, por ejemplo, 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolín-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal diclorhidrato del mismo, o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514, se administra en una dosis de aproximadamente de 400-600 mg (por ejemplo, diarios), por ejemplo, aproximadamente 400, 50, o 600 mg, o aproximadamente 400-500 o 500-600 mg.

En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK es ruxolitinib fosfato (también conocido como JAKAFI; Compuesto A18) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514.

- En una realización, el inhibidor de JAK, por ejemplo, fosfato ruxolitinib (también conocido como JAKAFI; Compuesto A18) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514, se administra a una dosis de aproximadamente 15-25 mg, por ejemplo, dos veces al día. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 15, 20 o 25 mg, o aproximadamente de 15-20 o de 20-25 mg.

Inhibidores de CRTH2 de ejemplo

- En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor del receptor quimioatrayente homólogo a la célula 2 colaboradora T (CRTH2). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento.

- En algunas realizaciones, el inhibidor de CRTH2 es QAV680 (Número de Registro CAS: 872365-16-7). QAV680 también se conoce como fevipirant y ácido 2-[2-metil-1-[(4-metilsulfonilfenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]acético. QAV680 se divulga, por ejemplo, en Sandham *et al. Bioorg Med Chem.* 2013;21(21): 6582-91. QAW039 también se conoce como ácido [1-(4-methanesulfonil--2-trifluorometil-bencil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]acético. QAW039 se divulga, por ejemplo, en Sykes *et al. European Respiratory Journal* September 1, 2014 vol. 44 No. Suppl 58 P4074.

En algunas realizaciones, el inhibidor de CRTH2 es QAW039 (Número de Registro CAS: 872365-14-5).

Otros inhibidores de CRTH2 que se pueden usar en la combinación incluyen, por ejemplo, AZD1981, ARRY-502, setipirant (ACT-453859) y ACT-129968.

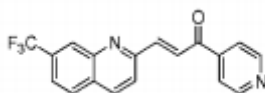
Inhibidores de PFKFB3 de ejemplo

- En una realización, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de la 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa 3 (PFKFB3). En algunas realizaciones, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un tumor sólido avanzado).

- En algunas realizaciones, el inhibidor de PFKFB3 es PFK-158. PFK-158 también se conoce como ACT-PFK-158 o (E)-1-(piridin-4-il)-3-(7-(trifluorometil)quinolin-2-il)-prop-2-en-1-ona. PFK-158 es un derivado de 3-(3-piridinil)-1-[4-piridinil]-2-propen-1-ona (3PO). PFKFB3, que cataliza la conversión de la fructosa-6-fosfato a fructosa-2,6-bisfosfato, se expresa altamente y activa en las células cancerosas humanas y desempeña un papel clave en el aumento tanto del flujo glucolítico como de la proliferación de las células cancerosas. Los inhibidores de PFKFB3, por ejemplo, PFK-158, se pueden unir e inhibir la actividad de PFKFB3, lo que conduce a la inhibición de la vía glucolítica en las células cancerosas y de la captación de glucosa por las células cancerosas. Esto evita la producción de macromoléculas y de energía que causa la proliferación celular potenciada en células cancerosas en comparación con la de las células normales y sanas. Privar a las células cancerosas de nutrientes y de energía conduce a la inhibición del crecimiento de las células cancerosas.

PFK158 se divulga, por ejemplo, en la página 5 de WO 2013/148228.

- En algunas realizaciones, el inhibidor de PFKFB3 tiene la siguiente estructura:



Moduladores negativos del sistema inmunitario

- En una realización alternativa, las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 descritas en el presente documento se usan para producir o anticuerpos péptidos anti-idiotípicos (Wallmann, J. *et al.* (2010) "Anti-Ids in Allergy: Timeliness of a Classic Concept", *World Allergy Organiz. J.* 3(6): 195-201; Nardi, M. *et al.* (2000) "Antidiotype Antibody Against Platelet Anti-GpIIb/IIIa Contributes To The Regulation Of Thrombocytopenia In HIV-1-ITP Patients", *J. Exp. Med.* 191(12): 2093-2100) o miméticos (Zang, Y. C. *et al.* (2003) "Human Anti-Idiotypic T Cells Induced By TCR Peptides Corresponding To A Common CDR3 Sequence Motif In Myelin Basic Protein-Reactive T Cells", *Int. Immunol.* 15(9): 1073-1080; Loiarro, M. *et al.* (Epub 2010 Abril 8) "Targeting TLR/IL-1R Signalling In Human Diseases", *Mediators Inflamm.* 2010: 674363) de B7-H1 o PD-1.

La regulación negativa del sistema inmunitario es deseable en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, y en la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Ejemplos de trastornos autoinmunes que se pueden tratar mediante la administración de los anticuerpos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, alopecia areata, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolipídico, enfermedad autoinmune de Addison, enfermedades

autoinmunes de la glándula suprarrenal, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, ooforitis y orquitis autoinmune, trombocitopenia autoinmune, enfermedad de Behçet, penfigoide ampollar, cardiomiopatía, celiaquía, dermatitis, síndrome de disfunción inmunitaria o fatiga crónica (SFC), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial, síndrome de CREST, enfermedad por crioaglutininas, enfermedad de Crohn, lupus discoide, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia-fibromiositis, glomerulonefritis, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), neuropatía IgA, artritis juvenil, liquen plano, lupus eritematoso, enfermedad de Meniere, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (NMO), diabetes mellitus tipo 1 o mediada inmunitariamente, miastenia gravis, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, policondritis, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, polimiositis y dermatomiositis, agammaglobulinemia primaria, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriásica, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome del hombre rígido, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, mielitis transversa, colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis tales como vasculitis herpetiforme, dermatitis, vitiligo y granulomatosis de Wegener.

Ejemplos de trastornos inflamatorios que se pueden prevenir, tratar o manejar de acuerdo con los métodos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, asma, encefalitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), desórdenes alérgicos, shock séptico, fibrosis pulmonar, espondiloartropatía indiferenciada, artropatía indiferenciada, artritis, osteólisis inflamatoria e inflamación crónica resultante de infecciones virales o bacterianas crónicas.

Por lo tanto, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de la presente divulgación son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

#### Usos diagnósticos

La presente divulgación proporciona además un método de diagnóstico para detectar la presencia de una proteína PD-L1 *in vitro* (por ejemplo, en una muestra biológica, tal como una biopsia de tejido, por ejemplo, de un tejido canceroso) o *en vivo* (por ejemplo diagnóstico por imágenes *in vivo* de un sujeto). El método incluye: (i) poner la muestra en contacto con una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento o administrar la molécula de anticuerpo al sujeto; (opcionalmente) (ii) poner en contacto una muestra de referencia, por ejemplo, una muestra de control (por ejemplo, una muestra de control biológico, tal como plasma, tejido, biopsia) o un sujeto de control); y (iii) detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo y la muestra o sujeto, o la muestra o sujeto de control, donde un cambio, por ejemplo, un cambio estadísticamente significativo, en la formación del complejo en la muestra o sujeto con relación a la muestra o sujeto de control indica la presencia de PD-L1 en la muestra. La molécula de anticuerpo se puede marcar directa o indirectamente con una sustancia detectable para facilitar la detección del anticuerpo unido o no unido. Las sustancias detectables adecuadas incluyen diversas enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes y materiales radiactivos, tal como se describió anteriormente y se describe con más detalle a continuación.

El término "muestra", el cual se refiere a muestras utilizadas para la detección de polipéptidos, incluye, pero no se limita a, células, lisados de células, proteínas o extractos de membranas de células, fluidos corporales y muestras de tejido.

La formación de complejos entre la molécula de anticuerpo y PD-L1 puede ser detectada midiendo o visualizando la molécula de unión unida al antígeno de PD-L1 o la molécula de unión no unida. Se pueden usar ensayos de detección convencionales, por ejemplo, ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), radioinmunoensayos (RIA) o inmunohistoquímicas de tejidos. Además de marcar la molécula de anticuerpo, la presencia de PD-L1 se puede someter a ensayo en una muestra mediante un inmunoensayo de competición usando estándares marcados con una sustancia detectable y una molécula de anticuerpo no marcada. En este ensayo, la muestra biológica, los estándares marcados y la molécula de anticuerpo se combinan y se determina la cantidad de estándar marcado que se une a la molécula de unión no marcada. La cantidad de PD-L1 en la muestra es inversamente proporcional a la cantidad de estándar marcado que se une a la molécula de anticuerpo.

Alternativamente, o en combinación con los métodos descritos en el presente documento, se divulga un método para evaluar el estado de activación de células inmunitarias (por ejemplo, célula T) de un sujeto (por ejemplo, evaluar la posible capacidad de respuesta a una terapia inmunomoduladora). El método incluye determinar el nivel y/o la distribución de la activación de células T en el sujeto. En una realización, el nivel y/o la distribución de la activación de células T incluye una medida del nivel y/o la distribución de uno o más de: CD8, PD-L1 u otro inhibidor de punto de control (por ejemplo, uno o más de PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), o CTLA-4), o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el nivel y/o la distribución de células que expresan CD8 se pueden evaluar como un marcador para células T activadas. En otras realizaciones, se puede evaluar el nivel y/o la distribución de células que expresan PD-L1, o de otro inhibidor de punto de control. El sujeto puede ser evaluado antes, durante o después de la administración de la terapia inmunomoduladora. En una realización, el sujeto se evalúa antes de la terapia inmunomoduladora (por ejemplo, la terapia con inhibidores de moléculas de punto de control), por ejemplo, antes de un tratamiento inicial, o antes de un tratamiento después de un intervalo de tratamiento. En una realización, un nivel elevado de uno o más de CD8, PD-L1 u otro inhibidor de punto de control en el sujeto (por ejemplo, con

respecto a una referencia, por ejemplo, control) indica una mayor capacidad de respuesta del sujeto a la terapia (también denominado en el presente documento como un estado positivo de activación inmunitaria). En otra realización, un nivel reducido de uno o más de CD8, PD-L1 u otro inhibidor de punto de control en el sujeto (por ejemplo, con respecto a una referencia, por ejemplo, control) indica una menor capacidad de respuesta del sujeto a la terapia (también denominado en el presente documento como un estado negativo de activación inmunitaria). Opcionalmente, el método puede incluir la administración de la terapia inmunomoduladora como se describe en el presente documento (por ejemplo, una terapia con inhibidores de moléculas de punto de control tal como se describe en el presente documento), si se determina que el sujeto tienen un estado positivo de activación inmunitaria.

En una realización, la terapia inmunomoduladora incluye un activador de una molécula coestimuladora, por ejemplo, uno o más activadores como se describen en el presente documento (por ejemplo, un agonista de una molécula GITR como se describe en el presente documento). En otras realizaciones, la terapia inmunomoduladora incluye un inhibidor de una molécula de punto de control inmune, por ejemplo, uno o más inhibidores de inhibidor de punto de control como se describen en el presente documento (por ejemplo, un inhibidor de uno o más de PD-L1, PD-1, TIM-3 o CTLA-4, tal como se describe en el presente documento). En una realización, la terapia inmunomoduladora incluye una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento. En otras realizaciones, la terapia inmunomoduladora incluye una combinación de un activador de una molécula coestimuladora y un inhibidor de un inhibidor de punto de control.

En algunas realizaciones, se determina el nivel y/o la distribución de CD8, PD-L1 o de otro inhibidor de punto de control *in vivo*, por ejemplo, de manera no invasiva (por ejemplo, mediante la detección de un anticuerpo a un marcador de células T etiquetado de forma detectable usando una técnica de análisis por imágenes adecuada, por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (PET)). Por ejemplo, se puede usar anticuerpo-PET o inmuno-PET objetivo (por ejemplo, anti-CD8 PET o anti-PD-L1 PET) para detectar el nivel y/o la distribución (por ejemplo, localización del tumor) de las células que expresan PD-L1 o CD8 objetivo *in vivo*. Técnicas de análisis de anticuerpos por imágenes (por ejemplo, análisis anticuerpo-PET) se conocen en la técnica, por ejemplo, tal como se describe Lamberts, L. E. *et al.* (2015) *J. Clin. Oncol.* 33 (DOI: 10.1200/JCO.2014.57.8278); Tavare, R. *et al.* (2014) *PNAS* 111(3): 1108-1113; Pampaloni *et al.*, *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (compl.; resumen 3084); y Boerman and Oyen (2011) *The Journal of Nuclear Medicine* 52 (8): 1171-72; Patentes de Estados Unidos No. US 5,192,525, US 5,219,548, US 5,399,338, US 6,096,874, US 7,338,651, US 7,410,943, US 7,747,308, US 7,754,884, US 7,848,557, US 7,894,649, US 8,090,175, US 8,188,116, US 8,287,471, US 8,323,621, US 8,372,868, US 8,532,739, US 8,679,483, US 8,771,966, y US 8,841,320; U.S. Publicaciones de Solicitud de Patente No. US 2002/122806, US 2003/129579, US 2004/096915, US 2004/096915, US 2005/215883, US 2006/193773, US 2007/258888, US 2008/004521, US 2008/031823, US 2008/119718, US 2008/130825, US 2008/146914, US 2008/200806, US 2008/230703, US 2008/241074, US 2008/241873, US 2010/034735, US 2010/092384, US 2010/258138, US 2010/278739, US 2010/324130, US 2011/014120, US 2011/064652, US 2011/116703, US 2012/052010, US 2013/136688, US 2013/157289, US 2013/177502, US 2015/185204, US 2015/190534 y US 2015/217006; Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional No. WO 92/19213, WO 9640616, WO 2002/035232, WO 2002/047537, WO 2003/020701, WO 2003/034068, WO 2005/012335, WO 2005/046733, WO 2005/077263, WO 2006/074129, WO 2006/100562, WO 2006/147379, WO 2007/092115, WO 2008/023251, WO 2008/057166, WO 2008/115854, WO 2008/143706, WO 2009/121631, WO 2010/127054, WO 2011/153346, WO 2015/085179, WO 2015/100498, WO 2015/103039 y WO 92/06068; y Patentes Europeas No. EP 0551434 B1, EP 1330652 B1 y EP 1861713 B1.

En una realización, el nivel y/o la distribución de CD8 se determina *in vivo*, por ejemplo, detectando un anticuerpo anti-CD8 etiquetado de forma detectable con un reactivo PET, por ejemplo, conjugado con S-2-(ácido 4-isotiocianatobencil-1,4,7-triazaciclono-1,4,7-triacético para radiomarcaje <sup>64</sup>Cu, por ejemplo, tal como se describe en Tavare, R. *et al.* (2014) *PNAS* 111(3): 1108-1113. En otra realización, el nivel y/o la distribución de PD-1 o PD-L1 se determina *in vivo*, por ejemplo detectando un anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 etiquetado de forma detectable con un reactivo PET, por ejemplo, <sup>18</sup>F-fluorodeoxiglucosa (FDG), por ejemplo, tal como se describe en Pampaloni *et al.*, *J Clin Oncol* 32:5 s, 2014 (compl.; resumen 3084). En otra realización, el nivel y/o la distribución de CTLA-4 se determina *in vivo*, por ejemplo, detectando un anticuerpo anti-CTLA-4 etiquetado de forma detectable con un reactivo PET, por ejemplo, tal como se describe en WO 2009/121631.

En otras realizaciones, el nivel de CD8, PD-L1 o de otro inhibidor de punto de control se determina en una muestra (por ejemplo, una biopsia tumoral) obtenida del sujeto (por ejemplo, mediante técnicas inmunohistoquímicas).

Los reactivos de detección también están dentro del alcance de la divulgación. Por ejemplo, reactivos inmuno-PET que incluyen una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como se describe en el presente documento. Ejemplos de reactivos de etiquetado incluyen, pero no se limitan a, bromo-76 (<sup>76</sup>Br), calcio-47 (<sup>47</sup>Ca), carbono-11 (<sup>11</sup>C), carbono-14 (<sup>14</sup>C), cromo-51 (<sup>51</sup>Cr), cobalto-57 (<sup>57</sup>Co), cobalto-58 (<sup>58</sup>Co), cobre-64 (<sup>64</sup>Cu), erbio-169 (<sup>169</sup>Er), flúor-18 (<sup>18</sup>F), fluorodeoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG), galio-67 (<sup>67</sup>Ga), galio-68 (<sup>68</sup>Ga), hidrógeno-3 (<sup>3</sup>H), indio-111 (<sup>111</sup>In), yodo-123 (<sup>123</sup>I), yodo-124 (<sup>124</sup>I), yodo-125 (<sup>125</sup>I), yodo-131 (<sup>131</sup>I), hierro-59 (<sup>59</sup>Fe), criptón-81m (<sup>81m</sup>Kr), lutecio-177 (<sup>177</sup>Lu), nitrógeno-13 (<sup>13</sup>N), oxígeno-15 (<sup>15</sup>O), fósforo-32 (<sup>32</sup>P), samario-153 (<sup>153</sup>Sm), selenio-75 (<sup>75</sup>Se), estroncio-89 (<sup>89</sup>Sr), talio-201 (<sup>201</sup>Tl), sodio-22 (<sup>22</sup>Na), sodio-24 (<sup>24</sup>Na), tecnecio 99m (<sup>99m</sup>Tc), xenon-133 (<sup>133</sup>Xe), itrio-86 (<sup>86</sup>Y), itrio-88 (<sup>88</sup>Y), itrio-90 (<sup>90</sup>Y) y circonio-89 (<sup>89</sup>Zr). Ejemplos de reactivos de etiquetado adicionales y sus aplicaciones en inmuno-PET se describen, por ejemplo, en Lamberts, L. E. *et al.* (2015) *J. Clin. Oncol.* 33 (DOI: 10.1200/JCO.2014.57.8278) y Boerman and Oyen (2011) *The Journal of Nuclear Medicine* 52 (8): 1171-72.

## Ácidos nucleicos

La divulgación también presenta ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican las regiones variables de cadena pesada y ligera y CDR o bucles hipervariables de las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, la divulgación presenta un primer y segundo ácido nucleico que codifica regiones variables de cadena pesada y ligera, respectivamente, de una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 elegida entre una o más de las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento. El ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos como se establece en las tablas del presente documento, o una secuencia esencialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las secuencias mostradas en las tablas del presente documento).

En ciertas realizaciones, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en las tablas del presente documento, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una o más sustituciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras). En otras realizaciones, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en las tablas del presente documento, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una o más sustituciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras). En aún otra realización, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena ligera y pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en las tablas del presente documento, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una o más sustituciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras).

En ciertas realizaciones, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de nucleótidos como se establece en las tablas del presente documento, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o capaz de hibridarse bajo las condiciones de rigurosidad descritas en el presente documento). En otra realización, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de nucleótidos como se establece en las tablas del presente documento, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o capaz de hibridarse bajo las condiciones de rigurosidad descritas en el presente documento). En aún otra realización, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, tres, cuatro, cinco o seis CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena ligera y pesada que tiene la secuencia de nucleótidos como se establece en las tablas del presente documento, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o capaz de hibridarse bajo las condiciones de rigurosidad descritas en el presente documento).

En otro aspecto, la aplicación presenta vectores y células huésped que contienen los ácidos nucleicos descritos en el presente documento. Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en un único vector o en vectores separados presentes en la misma célula huésped o en una célula huésped diferente, como se describe más detalladamente a continuación en el presente documento.

## Vectores

El presente documento también proporciona vectores que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento. En una realización, los vectores comprenden nucleótidos que codifican una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento. En una realización, los vectores comprenden secuencias de nucleótidos descritas en el presente documento. Los vectores incluyen, pero no se limitan a, un virus, plásmido, cósmido, fago lambda o un cromosoma artificial de levadura (YAC).

Se pueden emplear un gran número de sistemas de vectores. Por ejemplo, una clase de vectores usa elementos de ADN que se derivan de virus animales tales como, por ejemplo, virus del papiloma bovino, virus de polio, adenovirus, virus vaccinia, baculovirus, retrovirus (Virus Rous Sarcoma, MMTV o MoMLV) o virus SV40. Otra clase de vectores usa elementos de ARN que se derivan de virus de ARN tales como el virus Semliki Forest, virus de la encefalitis equina del Este y Flavivirus.

Adicionalmente, las células que han integrado de manera estable el ADN en sus cromosomas pueden ser seleccionadas introduciendo uno o más marcadores que permiten la selección de células huésped transfectadas. El marcador puede proporcionar, por ejemplo, prototopía a un huésped auxotrófico, resistencia a biocidas (por ejemplo, antibióticos), o resistencia a metales pesados tales como cobre, o similares. El gen marcador seleccionable puede ser



directamente enlazado a las secuencias de ADN a ser expresadas, o ser introducido en la misma célula mediante cotransformación. También se pueden necesitar elementos adicionales para la síntesis óptima de ARNm. Estos elementos pueden incluir señales de corte y empalme, así como promotores, potenciadores y señales de terminación de transcripción.

- 5 Una vez que el vector de expresión o la secuencia de ADN que contiene los constructos se ha preparado para la expresión, los vectores de expresión se pueden transfectar o introducir en una célula huésped apropiada. Se pueden emplear diversas técnicas para lograr esto, tal como, por ejemplo, la fusión de protoplastos, la precipitación con fosfato de calcio, la electroporación, la transducción retroviral, la transfección viral, la pistola génica, la transfección basada en lípidos u otras técnicas convencionales. En el caso de la fusión de protoplastos, las células se cultivan en medios y se seleccionan para la actividad apropiada.

Métodos y condiciones para el cultivo de las células transfectadas resultantes y para la recuperación de la molécula de anticuerpo producida son conocidos por los expertos en la técnica y pueden ser variados u optimizados dependiendo del vector de expresión y la célula huésped de mamífero específicos empleados, basándose en la presente descripción.

## 15 Células

La divulgación también proporciona células huésped que comprenden un ácido nucleico que codifica una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento.

En una realización, las células huésped han sido diseñadas genéticamente para comprender ácidos nucleicos que codifican la molécula de anticuerpo.

- 20 En una realización, las células huésped se han diseñado genéticamente mediante el uso de una casete de expresión. La expresión "casete de expresión", se refiere a secuencias de nucleótidos que tienen la capacidad de afectar la expresión de un gen en huéspedes compatibles con dichas secuencias. Dichos casetes pueden incluir un promotor, un marco de lectura abierto con o sin intrones y una señal de terminación. También se pueden usar factores adicionales necesarios o útiles para efectuar la expresión, tales como, por ejemplo, un promotor inducible.

- 25 La divulgación también proporciona células huésped que comprenden los vectores descritos en el presente documento.

La célula puede ser, pero no se limita a, una célula eucariota, una célula bacteriana, una célula de insecto o una célula humana. Células eucariotas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, células Vero, células HeLa, células COS, células CHO, células HEK293, células BHK y células MDCKII. Células de insectos adecuadas incluyen, pero no se limitan a, células Sf9.

- 30 **Tabla 1.** Secuencias de aminoácidos y nucleótidos para moléculas de anticuerpos murinas, quiméricas y humanizadas. Las moléculas de anticuerpo incluyen mAb BAP058 murino, mAb BAP058-chi quimérico y mAb humanizados BAP058-hum01 a BAP058-hum17 y BAP058-Clon-K a BAP058-Clon-O. Esta tabla muestra las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las CDR de cadena pesada y ligera, las regiones variables de cadena ligera y pesada, y las cadenas ligera y pesada.

BAP058 HC		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 6	VH	QVHLQQPGAELVKGASVKLSCKASGYTFTSYWMY WVKQGPGRGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNKATLT VDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYDKGLYAM DYWGQGTSVTVSS

SEQ ID NO.: 7	VH de ADN	CAGGTCCACCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTTG TGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGGTGAAACAGGGGCCTGGACGAGGCCTTGAGT GGATTGGAAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAAGGCCACACT GACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGC AGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTC TATTATTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCAC CGTCTCCTCA
<b>BAP058 LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 8	VL	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTA WAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFT LTISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGAGSKLELK
SEQ ID NO.: 15	VL de ADN	GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCC ACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ATCAACAGAAACCAGGGCAATCTCTAACTACTGA TTTACTGGGCATCCACCCGGCACACTGGAGTCCCT GATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATTAGCAATGTGCAGTCTGAAGACTT GGCAGATTATTTCTGTCAGCAGTATAACAGCTATCC TCTCACGTTCGGTGCTGGGTCCAAGCTGGAGCTGA AA
<b>BAP058-chi HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 16	VH	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMY WVKQGPGRGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNKATLT VDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAM DYWGQGTTVTSS
<b>BAP058-chi LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT

SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 17	VL	DIMMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDF LTISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
<b>BAP058-hum01-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 18	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMY WVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTIS RDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAM DYWGQGTTTVTVSS
SEQ ID NO.: 19	VH de ADN	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCC
SEQ ID NO.: 20	Cadena Pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMY WVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTIS RDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAM DYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVSVLTVTHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHAEALHNH YTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO.: 21	Cadena Pesada ADN	de	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTC TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATC AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCAC GCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
<b>BAP058-hum01-LC</b>			
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1		KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2		WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3		QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1		SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2		WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3		YNSYPL
SEQ ID NO.: 22	VL		DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTA VAVYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLI SSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK

SEQ ID NO.: 23	VL de ADN	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCC CAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA GTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAG ATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCT ATCCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO.: 24	Cadena Ligera	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTAVALWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLI SSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 25	Cadena Ligera de ADN	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCC CAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA GTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAG ATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCT ATCCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum02-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 18	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMY WVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTIS RDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAM DYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO.: 19	VH de ADN	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCC
SEQ ID NO.: 20	Cadena Pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMY WVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTIS RDDS KNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAM DYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLM SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNH YTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO.: 21	Cadena Pesada de ADN	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTC TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTC AGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCCG GCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCCCAAACCAAGGACACTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAA

<b>BAP058-hum02-LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 26	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAFAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTL TISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.: 27	VL de ADN	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCATCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAA
SEQ ID NO.: 28	Cadena Ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAFAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTL TISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 29	Cadena Ligera de ADN	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCATCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum03-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS

SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO.: 31	VH de ADN	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAG GTTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCC
SEQ ID NO.: 32	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSLGK



SEQ ID NO.: 33	Cadena Pesada ADN	de	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAG GTTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTG TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATC AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCAC GCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
<b>BAP058-hum03-LC</b>			
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1		KASQDVGTAVA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2		WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3		QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1		SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2		WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3		YNSYPL
SEQ ID NO.: 34	VL		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO.: 35	VL de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC AGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTGAGGCACTGATT TCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGAT GTTGGAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAA
SEQ ID NO.: 36	Cadena Ligera	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGYYCQQYNSYPLTFGQGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 37	Cadena Ligera de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC AGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTGAGGCACTGATT TCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGAT GTTGGAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum04-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFNKRVTSV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO.: 39	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAG GGTTCTGGCTACACCTTCACCAAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACCATA TCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAA GCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTG TATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCC
SEQ ID NO.: 40	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTSYWMYW VRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEHNHY TQKSLSLSLGK
SEQ ID NO.: 41	Cadena Pesada de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAG GGTTCTGGCTACACCTTCACCAAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACCATA TCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAA GCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTG TATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGGGGCCCATCCGTC TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTC AGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCG GCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCCCAAACCAAGGACACTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCCTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAA

<b>BAP058-hum04-LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WYLYQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTF TISSLQPEDVATYYCQQYNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO.: 43	VL de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATT TTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATA TTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATC CTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO.: 44	Cadena Ligera	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WYLYQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTF TISSLQPEDVATYYCQQYNSYPLTFGGGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 45	Cadena Ligera de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATT TTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATA TTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATC CTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAG CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
<b>BAP058-hum05-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS

SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 46	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW IRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDY WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.: 47	VH de ADN	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAG GTTTCTGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTA AGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCT CCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACA ATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACGTA TACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATG CTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGAC CGTGTCTCC
SEQ ID NO.: 48	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW IRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDY WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHENHNT QKSLSLSLGK

SEQ ID NO.: 49	Cadena Pesada ADN	de	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAG GTTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTG GCTGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTA AGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCT CCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACA ATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACGTA TACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATG CTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGAC CGTGTCTCCGCTTCACCAAGGGCCCATCCGTCT TCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAATC AGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCG GCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCAAAAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCAC GCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
<b>BAP058-hum05-LC</b>			
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1		KASQDVGTAVA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2		WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3		QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1		SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2		WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3		YNSYPL
SEQ ID NO.: 42	VL		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGKVEIK

SEQ ID NO.: 43	VL de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC ATCAAGGTTCAAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATT TTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATA TTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATC CTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO.: 44	Cadena Ligera	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSLQPEDIAITYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 45	Cadena Ligera de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC ATCAAGGTTCAAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATT TTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATA TTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATC CTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCC TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAG CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
<b>BAP058-hum06-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYW QGTTVTVSS

SEQ ID NO.: 51	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAG GGTTCTGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTAC TGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGATTGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCC
SEQ ID NO.: 52	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQ KSLSLSLGK
SEQ ID NO.: 53	Cadena Pesada de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAG GGTTCTGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTAC TGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGATTGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGGGGCCATCCGTC TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTC AGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCCAAACCCAAGGACACTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAA



<b>BAP058-hum06-LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WYLYQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTF TISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.: 43	VL de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATT TTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATA TTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATC CTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO.: 44	Cadena Ligera	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WYLYQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTF TISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 45	Cadena Ligera de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATT TTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATA TTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATC CTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAG CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
<b>BAP058-hum07-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS

SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 54	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMY WIRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.: 55	VH de ADN	CAGGTTTCAGCTGGTGCACTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTA AGTACAAATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCT CCAGAGATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATG CTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGAC CGTGTCTCC
SEQ ID NO.: 56	Cadena Pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMY WIRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSLGK

SEQ ID NO.: 57	Cadena Pesada ADN	de	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTG GCTGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTA AGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCT CCAGAGATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTA TACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATG CTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGAC CGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCT TCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAATC AGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCG GCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
<b>BAP058-hum07-LC</b>			
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1		KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2		WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3		QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1		SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2		WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3		YNSYPL
SEQ ID NO.: 58	VL		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDVGTA VAVYLRKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPPRFSGSGYGTDFLT INIESEDAAAYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO.: 59	VL de ADN	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCT TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCC ACCTCGATTCAAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATT TTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGATG CTGCATATTACTTCTGTGTCAGCAGTATAACAGCTATC CTCTCACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO.: 60	Cadena Ligera	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDVGTAVALWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPPRFSGSGYGTDFLT NNIESEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 61	Cadena Ligera de ADN	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCT TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCC ACCTCGATTCAAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATT TTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGATG CTGCATATTACTTCTGTGTCAGCAGTATAACAGCTATC CTCTCACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAG CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
<b>BAP058-hum08-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 62	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKD TSKNQVLTMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDY WGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO.: 63	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAG GGTTCTGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGT GGATAGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGACTCACCATC TCCAAGGACACCTCCAAAAACCAAGGTGGTCCTTAC AATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACGT ATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCC
SEQ ID NO.: 64	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNRLTISKD TSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDY WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKNG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO.: 65	Cadena Pesada de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAG GGTTCTGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGT GGATAGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGACTCACCATC TCCAAGGACACCTCCAAAAACCAAGGTGGTCCTTAC AATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACGT ATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTC TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTC AGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCCG GCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCCAAAACCAAGGACACTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAA

<b>BAP058-hum08-LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 66	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTA VAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.: 67	VL de ADN	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCAGTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAA
SEQ ID NO.: 68	Cadena Ligera	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTA VAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 69	Cadena Ligera de ADN	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCAGTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum09-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS

SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYW GQGT TVTVSS
SEQ ID NO.: 51	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAG GGTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGATTGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCC
SEQ ID NO.: 52	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYW GQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK

SEQ ID NO.: 53	Cadena Pesada ADN	de GAAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAG GGTTCTGGCTACACCTTCACCAAGTTACTGGATGTAC TGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGATTGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTC TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAATC AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
<b>BAP058-hum09-LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 22	VL	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTA VAVYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLI SSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK



SEQ ID NO.: 23	VL de ADN	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCC CAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA GTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAG ATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCT ATCCTCTCACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO.: 24	Cadena Ligera	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTAVALWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLI SSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 25	Cadena Ligera de ADN	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCC CAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA GTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAG ATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCT ATCCTCTCACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum10-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 70	VH	QITLKESGPTLVKPTQTLTCTFSGYTFTSYWMYVW RQAPGKGLEWVSRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDFAVYYCARDYRKGLYAMDYVW QGQTTVTVSS

SEQ ID NO.: 71	VH de ADN	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGT GAAACCCACACAGACCTCACGCTGACCTGCACCT TCTCTGGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGTACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCAGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTA AGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTA CCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATG CTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGAC CGTGTCTCC
SEQ ID NO.: 72	Cadena Pesada	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGYTFTSYWMYWV RQAPGKGLEWVSRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQ KSLSLSLGK
SEQ ID NO.: 73	Cadena Pesada de ADN	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGT GAAACCCACACAGACCTCACGCTGACCTGCACCT TCTCTGGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGTACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCAGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTA AGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTA CCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATG CTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGAC CGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCT TCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTC AGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCC GCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCCCAAACCAAGGACACTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAA

<b>BAP058-hum10-LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 66	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTA VAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.: 67	VL de ADN	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCAGTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAA
SEQ ID NO.: 68	Cadena Ligera	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTA VAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 69	Cadena Ligera de ADN	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCAGTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum11-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS

SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO.: 31	VH de ADN	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAG GTTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCC
SEQ ID NO.: 32	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSLGK

SEQ ID NO.: 33	Cadena Pesada ADN	de GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAG GTTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTG TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAATC AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
<b>BAP058-hum11-LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 66	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGKTKEIK

SEQ ID NO.: 67	VL de ADN	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCC CATCAAGGTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAA
SEQ ID NO.: 68	Cadena Ligera	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAUAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 69	Cadena Ligera de ADN	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCC CATCAAGGTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum12-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO.: 39	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAG GGTTCTGGCTACACCTTCACCAAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACCATA TCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAA GCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTG TATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCC
SEQ ID NO.: 40	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTSYWMYW VRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISV DTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLIHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEHNHY TQKSLSLSLGK
SEQ ID NO.: 41	Cadena Pesada de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAG GGTTCTGGCTACACCTTCACCAAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACCATA TCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAA GCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTG TATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGGGGCCATCCGTC TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTC AGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCCG GCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCCCAAACCAAGGACACTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTACCGTCTGCACAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAA

<b>BAP058-hum12-LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 74	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAFAVWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFT FTISLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK
SEQ ID NO.: 75	VL de ADN	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCT CATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGTCC CATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGAT TTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT ATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAA
SEQ ID NO.: 76	Cadena Ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAFAVWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFT FTISLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 77	Cadena Ligera de ADN	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCT CATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGTCC CATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGAT TTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT ATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum13-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS



SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 78	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDY WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.: 79	VH de ADN	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAG GTTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGT GGATAGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAAATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCC
SEQ ID NO.: 247	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDY WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHENHNYT QKSLSLSLGK

SEQ ID NO.: 81	Cadena Pesada ADN	de GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAG GTTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGT GGATAGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGT TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAATC AGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
<b>BAP058-hum13-LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 82	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITCKASQDVGTA VAVYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO.: 83	VL de ADN	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCC CCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAA
SEQ ID NO.: 84	Cadena Ligera	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTA VAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSLEAEDAATYYCQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 85	Cadena Ligera de ADN	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCC CCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum14-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 18	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMY WVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTIS RDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAM DYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO.: 19	VH de ADN	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCC
SEQ ID NO.: 20	Cadena Pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMY WVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTIS RDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAM DYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEAHNH YTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO.: 21	Cadena Pesada de ADN	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTC TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTC AGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCCG GCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCCCAAACCAAGGACACTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAA

<b>BAP058-hum14-LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFS SGSGTEFTLT ISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO.: 87	VL de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCAT CACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC ATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAAT CAAA
SEQ ID NO.: 88	Cadena Ligera	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFS SGSGTEFTLT ISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGT KVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 89	Cadena Ligera de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCAT CACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC ATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAAT CAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTG CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCA CAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum15-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS

SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYW GQGT TVTVSS
SEQ ID NO.: 51	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAG GGTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGATTGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCC
SEQ ID NO.: 52	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYW GQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHENHYTG KSLSLSLGK

SEQ ID NO.: 53	Cadena Pesada ADN	de GAAAGTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAG GGTTCTGGCTACACCTTCACCAAGTTACTGGATGTAC TGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGATTGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTC TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAATC AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCAC GCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
<b>BAP058-hum15-LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGGQGTKVEIK

SEQ ID NO.: 87	VL de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAA
SEQ ID NO.: 88	Cadena Ligera	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHGTVPSTRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 89	Cadena Ligera de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum16-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 54	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMY WIRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSS



SEQ ID NO.: 55	VH de ADN	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTG GCTGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTA AGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGATTACCATCT CCAGAGATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATG CTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGAC CGTGTCTCC
SEQ ID NO.: 56	Cadena Pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMY WIRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEHNHY TQKSLSLSLGK
SEQ ID NO.: 57	Cadena Pesada de ADN	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTG GCTGGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTA AGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGATTACCATCT CCAGAGATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTA TTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATG CTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGAC CGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCT TCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC AGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCCAAAACCAAGGACACTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAA

<b>BAP058-hum16-LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.: 87	VL de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAA
SEQ ID NO.: 88	Cadena Ligera	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCVLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 89	Cadena Ligera de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum17-HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS

SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 62	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKD TSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDY WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.: 63	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAG GGTTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGT GGATAGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGACTCACCATC TCCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTAC AATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACGT ATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCC
SEQ ID NO.: 64	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKD TSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDY WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK

SEQ ID NO.: 65	Cadena Pesada ADN	de GAAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAG GGTTCTGGCTACACCTTCACCAAGTTACTGGATGTAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGT GGATAGGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACT AAGTACAATGAGAAGTTCAAGAACAGACTCACCATC TCCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTAC AATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACGT ATTACTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTAT GCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTC TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATC AGGCGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA AATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCC CCAAAAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGAGACCAC GCCTCCCGTGTCTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
<b>BAP058-hum17-LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGGQGTKVEIK

SEQ ID NO.: 87	VL de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAA
SEQ ID NO.: 88	Cadena Ligera	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHGTVPSTFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 89	Cadena Ligera de ADN	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAA GGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCC ATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTAT CCTCTCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAT CAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
<b>BAP058-Clon K HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO.: 196	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAG GTGTCCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTA CTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAA TGGATGGGCAGAATCGACCCCAACTCCGGCTCCAC CAAGTACAACGAGAAGTTCAAGAACCGCGTGACCA TCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATG GAACTGTCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCG TGTAATACTGCGCCAGAGACTACCGGAAGGGCCTG TACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGT GACCGTGTCTCT
SEQ ID NO.: 197	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMIS RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEHNHY TQKSLSLSLG
SEQ ID NO.: 198	Cadena Pesada de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAG GTGTCCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTA CTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAA TGGATGGGCAGAATCGACCCCAACTCCGGCTCCAC CAAGTACAACGAGAAGTTCAAGAACCGCGTGACCA TCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATG GAACTGTCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCG TGTAATACTGCGCCAGAGACTACCGGAAGGGCCTG TACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGT GACCGTGTCTCTGCTTCCACCAAGGGCCCAAGCG TGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGC GAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGG ACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGACACACCTTCC CCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCT GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTG GGCACCAAGACCTACACCTGTAACTGGACCAAA GCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAG AGCAAGTACGGCCACCCCTGCCCCCCTGCCCCAG CCCCGAGTTCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCT GTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCA GCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGA CGTGTCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACT GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCT ACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCA GGAAGTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGG TCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAG ACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGC CCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACCTACA AGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAG CTTCTTCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGT CCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGTCC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCTGATGAATTC

<b>BAP058-Clon K LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 34	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WYLYQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK
SEQ ID NO.: 199	VL de ADN	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTC CGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCA AGGCCTCCCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCTTG GTATCTGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGC TGATCTACTGGGCCTCTACCAGACACACCGGCGTG CCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGA CTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGAAGCCGAGG ATGTGGGCGTGTAATACTGCCAGCAGTACAATCC TACCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGG AAATCAAG
SEQ ID NO.: 36	Cadena Ligera	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WYLYQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 200	Cadena Ligera de ADN	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTC CGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCA AGGCCTCCCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCTTG GTATCTGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGC TGATCTACTGGGCCTCTACCAGACACACCGGCGTG CCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGA CTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGAAGCCGAGG ATGTGGGCGTGTAATACTGCCAGCAGTACAATCC TACCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGG AAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTT ATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCG GCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTC TACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGG ACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG CGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACA GCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGA CTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGA CCCACAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAG CTTCAACAGGGGCGAGTGCTGATGAATTC
<b>BAP058-Clon L HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY

SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO.: 90	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAA GGTTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTA CTGGGTCCGACAGGCCCCAGGGCAAGGCCTGGAG TGGATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTAC TAAGTATAACGAGAAGTTTAAAGAATAGAGTGACTAT TAGCGTGGACACCTCTAAGAATCAGTTTAGCCTGAA GCTGTCTAGCGTGACCGCCGCTGACACCGCCGCTCT ACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTAC GCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGAC CGTGTCTTCA
SEQ ID NO.: 91	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSLG



SEQ ID NO.: 92	Cadena Pesada ADN	de	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAA GGTTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTA CTGGGTCCGACAGGCCCCAGGGCAAGGCCTGGAG TGGATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTAC TAAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTAT TAGCGTGGACACCTCTAAGAATCAGTTTAGCCTGAA GCTGTCTAGCGTGACCGCCGCTGACACCGCCGCTCT ACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTAC GCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGAC CGTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGT TCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAA TCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTA CTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCTCCGGAGTGACACCTTCCCCG CTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTG TCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTAC CAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTT CCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCAATCGAAG TACGGCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGG AGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCA CCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCAC CCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTGACGCTGTGAC AGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTG GATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGC CGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCAATTACCGCGTC GTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCT GAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGCCAACA AGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCG AAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGT ATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAG AACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTC TACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAA CGGCCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACCCCTC CGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTAC TCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGG AGGGAAATGTGTTGAGCTGTTCTGTGATGCATGAA GCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTC CCTCTCCCTGGGA
<b>BAP058-Clon L LC</b>			
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1		KASQDVGTAVA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2		WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3		QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1		SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2		WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3		YNSYPL

SEQ ID NO.: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVALWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSLQPEDIAITYYCQQYSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.: 93	VL de ADN	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGACTTTTCAGTC AGTGACCCCTAAAGAGAAAAGTCACTATCACCTGTAA AGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGG TATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCT GATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTG CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAC TTCACCTTCACTATCTCTTCACTGCAGCCCGAGGAT ATCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCTAC CCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTGAGAT TAAG
SEQ ID NO.: 44	Cadena Ligera	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVALWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSLQPEDIAITYYCQQYSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 94	Cadena Ligera de ADN	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGACTTTTCAGTC AGTGACCCCTAAAGAGAAAAGTCACTATCACCTGTAA AGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGG TATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCT GATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTG CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAC TTCACCTTCACTATCTCTTCACTGCAGCCCGAGGAT ATCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCTAC CCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTGAGAT TAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCT TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCAC CGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACC CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTC ACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCT GAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTAC GAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCA CCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
<b>BAP058-Clon M HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYW GQGTITVTVSS

SEQ ID NO.: 201	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGA AGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAG GGCTCCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTA CTGGATCCGGCAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAA TGGATCGGCAGAATCGACCCCAACTCCGGCTCCAC CAAGTACAACGAGAAGTTCAAGAACCGCGTGACCA TCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATG GAACTGTCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGAGACTACCGGAAGGGCCTGT ACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGT GACCGTGTCTCT
SEQ ID NO.: 260	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQ KSLSLSLG
SEQ ID NO.: 202	Cadena Pesada de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGA AGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAG GGCTCCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTA CTGGATCCGGCAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAA TGGATCGGCAGAATCGACCCCAACTCCGGCTCCAC CAAGTACAACGAGAAGTTCAAGAACCGCGTGACCA TCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATG GAACTGTCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGCGCCAGAGACTACCGGAAGGGCCTGT ACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGT GACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGCCCAAGCG TGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGC GAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGG ACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGACACACCTTCC CCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCT GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTG GGCACCAAGACCTACACCTGTAACTGGACCAAA GCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAG AGCAAGTACGGCCACCCCTGCCCCCCTGCCCCAG CCCCGAGTTCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCT GTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCA GCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGA CGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACT GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCT ACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGAAGTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGG TCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAG ACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGC CCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACCTACA AGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAG CTTCTTCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGT CCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGTCC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCTGATGAATTC

<b>BAP058-Clon M LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTF TISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.: 203	VL de ADN	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTC CGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCA AGGCCTCCCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCTTG GTATCTGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGC TGATCTACTGGGCCTCTACCAGACACACCGGCGTG CCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACC GAGCTTTACCTTCACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGG ATATCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACCTCCT ACCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGA AATCAAG
SEQ ID NO.: 44	Cadena Ligera	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTF TISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 204	Cadena Ligera de ADN	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTC CGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCA AGGCCTCCCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCTTG GTATCTGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGC TGATCTACTGGGCCTCTACCAGACACACCGGCGTG CCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACC GAGCTTTACCTTCACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGG ATATCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACCTCCT ACCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGA AATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCA TCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGG CACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCT ACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGA CAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAG CCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGAC CCACCAGGGCCTGTCCAGCCCGTGACCAAGAGC TTCAACAGGGGCGAGTGCTGATGAATTC
<b>BAP058-Clon N HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY

SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO.: 95	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAA GTCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTAC TGGGTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGT GGATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACT AAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGA ACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGCGCTGTAC GCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGAC CGTGTCTTCA
SEQ ID NO.: 96	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDL DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEHNHY TQKSLSLSLG

SEQ ID NO.: 97	Cadena Pesada ADN	de	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAA GTCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTAC TGGGTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGT GGATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACT AAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGA ACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTAC GCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGAC CGTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGT TCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAA TCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTA CTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCTCCGGAGTGACACCTTCCCGC CTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCTG TCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTAC CAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTT CCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCAATCGAAG TACGGCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGG AGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCA CCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCAC CCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTGTTGACGTGTAC AGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTG GATGGCGTGCAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGC CGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCAATTACCGCGTC GTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCT GAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTTCAACA AGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCG AAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGT ATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAG AACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTC TACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAA CGGCCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACCCCTC CGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTAC TCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGG AGGGAAATGTGTTGAGCTGTTCTGTGATGCATGAA GCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTC CCTCTCCCTGGGA
<b>BAP058-Clon N LC</b>			
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1		KASQDVGTAVA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2		WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3		QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1		SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2		WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3		YNSYPL
SEQ ID NO.: 66	VL		DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGKTKEIK

SEQ ID NO.: 98	VL de ADN	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCC CGTGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTA AAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTG GTATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGC TGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTG CCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA GTTACCCCTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACG ACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCT ACCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAG
SEQ ID NO.: 68	Cadena Ligera	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAUAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 99	Cadena Ligera de ADN	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCC CGTGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTA AAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTG GTATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGC TGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTG CCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA GTTACCCCTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACG ACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCT ACCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTAT CTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGC ACCGCCAGCGTGTTGTGCCTGCTGAACAATTCTA CCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGAC AACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCG TCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTA CGAGAAGCATAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACC CACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTT CAACAGGGGCGAGTGC
<b>BAP058-Clon O HC</b>		
SEQ ID NO.: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO.: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO.: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO.: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO.: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO.: 78	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDY WGQGTTVTVSS

SEQ ID NO.: 100	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAA GTCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTAC TGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGT GGATCGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACT AAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGGTTCACTATT AGTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCA GATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTAC GCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGAC CGTGTCTTCA
SEQ ID NO.: 80	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYFTFSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDY WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGP LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHENHNYT QKSLSLSLG
SEQ ID NO.: 101	Cadena Pesada de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAA GTCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTAC TGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGT GGATCGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACT AAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGGTTCACTATT AGTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCA GATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTAC GCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGAC CGTGTCTTCACTAGCACTAAGGGCCCCGTCCGTGT TCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAA TCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTA CTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCG CTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCG TCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTAC CAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTT CCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAG TACGGCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGG AGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTTCCCA CCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCGTCAC CCCTGAAGTGACATGCGTGGTGGTGGACGTGTAC AGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTG GATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGC CGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTC GTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCT GAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGCCAACA AGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCG AAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGT ATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAG AACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTC TACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAA CGGCCAGCCGAAAACAACACTACAAGACCACCCCTC CGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTAC TCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGG AGGGAAATGTGTTTCACTGTTCTGTGATGCATGAA GCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTC CCTCTCCCTGGGA



<b>BAP058-Clon O LC</b>		
SEQ ID NO.: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO.: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO.: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO.: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO.: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO.: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO.: 82	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDVGTA VAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTF TISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.: 102	VL de ADN	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGA CTATCACCTGTA AAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTG GTATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGC TGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTG CCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA CTTCACCTTCACTATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGA CGCCGCTACCTACTACTGTCTAGCAGTATAATAGCTA CCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGA TTAAG
SEQ ID NO.: 84	Cadena Ligera	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDVGTA VAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTF TISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCVLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.: 103	Cadena Ligera de ADN	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGA CTATCACCTGTA AAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTG GTATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGC TGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTG CCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA CTTCACCTTCACTATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGA CGCCGCTACCTACTACTGTCTAGCAGTATAATAGCTA CCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGA TTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATC TTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTAC CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACA ACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGT CACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTA CGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACC CACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTT CAACAGGGGCGAGTGC
<b>BAP058 HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt

SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058 LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgcttagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-chi HC</b>		
SEQ ID NO.: (Kabat)	HCDR1	
SEQ ID NO.: (Kabat)	HCDR2	
SEQ ID NO.: (Kabat)	HCDR3	
SEQ ID NO.: (Chothia)	HCDR1	
SEQ ID NO.: (Chothia)	HCDR2	
SEQ ID NO.: (Chothia)	HCDR3	
<b>BAP058-chi LC</b>		
SEQ ID NO.: (Kabat)	LCDR1	
SEQ ID NO.: (Kabat)	LCDR2	
SEQ ID NO.: (Kabat)	LCDR3	
SEQ ID NO.: (Chothia)	LCDR1	
SEQ ID NO.: (Chothia)	LCDR2	
SEQ ID NO.: (Chothia)	LCDR3	
<b>BAP058-hum01-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacacctcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum01-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgcttagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc

SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum02-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacacctcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum02-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcattccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum03-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacacctcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum03-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcattccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum04-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacacctcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt

SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum04-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum05-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum05-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum06-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum06-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc

# ES 2 952 717 T3

SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum07-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacacctcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum07-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcattccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum08-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacacctcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum08-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcattccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum09-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacacctcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt

# ES 2 952 717 T3

SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum09-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcacccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcaccc
SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum10-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum10-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcacccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcaccc
SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum11-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum11-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcacccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcaccc

SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum12-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacacctcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum12-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcattccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum13-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacacctcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum13-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcattccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum14-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacacctcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt

# ES 2 952 717 T3

SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum14-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum15-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum15-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum16-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum16-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc



SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum17-HC</b>		
SEQ ID NO.: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO.: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO.: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO.: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO.: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum17-LC</b>		
SEQ ID NO.: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO.: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcattcccccgcacact
SEQ ID NO.: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO.: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO.: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO.: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-Clon K HC</b>		
SEQ ID NO.: 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO.: 205 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccccaactccggctccaccaagtacaacgagaagttcaagaac
SEQ ID NO.: 206 (Kabat)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgcatggactat
SEQ ID NO.: 207 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagctac
SEQ ID NO.: 208 (Chothia)	HCDR2	gaccccaactccggctcc
SEQ ID NO.: 206 (Chothia)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgcatggactat
<b>BAP058-Clon K LC</b>		
SEQ ID NO.: 209 (Kabat)	LCDR1	aaggcctcccaggacgtgggcaccgccgtggct
SEQ ID NO.: 210 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctaccagacacacc
SEQ ID NO.: 211 (Kabat)	LCDR3	cagcagtacaactcctacccccctgacc
SEQ ID NO.: 212 (Chothia)	LCDR1	tcccaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO.: 213 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO.: 214 (Chothia)	LCDR3	tacaactcctacccccctg
<b>BAP058-Clon L HC</b>		
SEQ ID NO.: 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO.: 114 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaataagcggtctactaagtataacgagaagtttaagaat
SEQ ID NO.: 115 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO.: 116 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO.: 117 (Chothia)	HCDR2	gaccctaataagcggtct

# ES 2 952 717 T3

SEQ ID NO.: 115 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
<b>BAP058-Clon L LC</b>		
SEQ ID NO.: 118 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO.: 119 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO.: 120 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
SEQ ID NO.: 121 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO.: 122 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO.: 123 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg
<b>BAP058-Clon M HC</b>		
SEQ ID NO.: 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO.: 205 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccccaactccggctccaccaagtacaacgagaagttaaga ac
SEQ ID NO.: 206 (Kabat)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
SEQ ID NO.: 207 (Chothia)	HCDR1	ggctacacctcaccagctac
SEQ ID NO.: 208 (Chothia)	HCDR2	gaccccaactccggctcc
SEQ ID NO.: 206 (Chothia)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
<b>BAP058-Clon M LC</b>		
SEQ ID NO.: 209 (Kabat)	LCDR1	aaggcctcccaggacgtgggcaccgccgtggct
SEQ ID NO.: 210 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctaccagacacacc
SEQ ID NO.: 211 (Kabat)	LCDR3	cagcagtacaactcctacccccctgacc
SEQ ID NO.: 212 (Chothia)	LCDR1	tcccaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO.: 213 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO.: 214 (Chothia)	LCDR3	tacaactcctacccccctg
<b>BAP058-Clon N HC</b>		
SEQ ID NO.: 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO.: 114 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaataagcggctctactaagtataacgagaagttaagaat
SEQ ID NO.: 115 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO.: 116 (Chothia)	HCDR1	ggctacacctcactagctac
SEQ ID NO.: 117 (Chothia)	HCDR2	gaccctaatagcggctct
SEQ ID NO.: 115 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
<b>BAP058-Clon N LC</b>		
SEQ ID NO.: 118 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO.: 119 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO.: 120 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
SEQ ID NO.: 121 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO.: 122 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct

# ES 2 952 717 T3

SEQ ID NO.: 123 (Chothia)	LCDR3	tataatagctaccccctg
<b>BAP058-Clon O HC</b>		
SEQ ID NO.: 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO.: 114 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaataagcggctctactaagtataacgagaagtttaagaat
SEQ ID NO.: 115 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO.: 116 (Chothia)	HCDR1	ggctacacctcactagctac
SEQ ID NO.: 117 (Chothia)	HCDR2	gaccctaatagcggctct
SEQ ID NO.: 115 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
<b>BAP058-Clon O LC</b>		
SEQ ID NO.: 118 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO.: 119 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO.: 120 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctaccccctgacc
SEQ ID NO.: 121 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO.: 122 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO.: 123 (Chothia)	LCDR3	tataatagctaccccctg

**Tabla 2.** Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las regiones marco de cadena pesada y ligera para mAb humanizados BAP058-hum01 a BAP058-hum17 y BAP058-Clon-K a BAP058-Clon-O

	<b>Secuencia de Aminoácidos</b>	<b>Secuencia de Nucleótidos</b>
<b>VHFW1</b> (tipo a)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKAS (SEQ ID NO.: 124)	CAGGTTCAAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC (SEQ ID NO.: 125)
<b>VHFW1</b> (tipo b)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISKGS (SEQ ID NO.: 126)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC (SEQ ID NO.: 127) TCTGTAAAGGTTCT (SEQ ID NO.: 127) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAAGCGCCGAAAGTGAAGAAAGCCCGCGAGTCACTGAGAAATT (SEQ ID NO.: 127) AGCTGTAAAGGTTCA (SEQ ID NO.: 215) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAAGTGAAGAAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATC (SEQ ID NO.: 215) TCTGTCAAGGGCTCC (SEQ ID NO.: 216)
<b>VHFW1</b> (tipo c)	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVS (SEQ ID NO.: 128)	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAAGCCTGGGGCTACAGTGAAGAAATC (SEQ ID NO.: 128) TCTGTCAAGGTTCT (SEQ ID NO.: 129) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAAGTGAAGAAAGCCTGCGGCTACCGTGAAGATC (SEQ ID NO.: 129) TCTGTCAAGGTTCT (SEQ ID NO.: 217) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAAGCGCCGAAAGTGAAGAAAGCCTGCGGCTACCGTGAAGATT (SEQ ID NO.: 217) AGCTGTAAAGTCTCA (SEQ ID NO.: 218)
<b>VHFW1</b> (tipo d)	QITLKESGPTLVKPTQTLTLCTFS (SEQ ID NO.: 130)	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCTACGCTGGTGAAGAAAGCCTGAGTGAAGAAAGCCTGAGTGAAGAAATC (SEQ ID NO.: 130) CCTGCACCTTCTCT (SEQ ID NO.: 131)
<b>VHFW2</b> (tipo a)	WVRQATGQGLEWMG (SEQ ID NO.: 132)	TGGTGCAGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGT (SEQ ID NO.: 133) TGGTGCAGACAGGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGC (SEQ ID NO.: 219) TGGTCCGACAGGGTACCGGTCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGT (SEQ ID NO.: 220)
<b>VHFW2</b> (tipo a')	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO.: 134)	TGGTGCAGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGT (SEQ ID NO.: 135) TGGTCCGACAGGGCCTGAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGT (SEQ ID NO.: 221)
<b>VHFW2</b> (tipo b)	WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO.: 136)	TGGATCCGCGAGCCCGCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATGGGT (SEQ ID NO.: 137) TGGATCCGCGAGCCCGCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGATGGGC (SEQ ID NO.: 222)
<b>VHFW2</b> (tipo c)	WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO.: 138)	TGGATCAGGCGAGTCCCGATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGT (SEQ ID NO.: 139)

<b>VHFW2</b> (tipo d)	WVRQARGQRLEWIG (SEQ ID NO.: 140)	TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGT (SEQ ID NO.: 141) TGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAGACTGGAGTGGATCGGT (SEQ ID NO.: 223)
<b>VHFW2</b> (tipo e)	WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO.: 142)	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCAAGT (SEQ ID NO.: 143)
<b>VHFW3</b> (tipo a)	RFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYC AR (SEQ ID NO.: 144)	AGATTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAGAACACGCGGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAA AACCGAGGACACGCGCGTGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO.: 145)
<b>VHFW3</b> (tipo b)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYC AR (SEQ ID NO.: 146)	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGGACAGCCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO.: 147) CGCGTGACCATCACCGCGCACAAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACGTGTCCTCCCTGCG GGAGCGAGGACACCGCGGTGTACTACTGCGCCAGA (SEQ ID NO.: 224) CGCGTGACCATCACCGCGCACAAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACGTGTCCTCCCTGCG GATCCGAGGACACCGCGGTGTACTACTGCGCCAGA (SEQ ID NO.: 225) AGAGTGACTATCACCGCGGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACGTGCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCGCTCTACTACTGCGCTAGA (SEQ ID NO.: 226)
<b>VHFW3</b> (tipo c)	RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC AR (SEQ ID NO.: 148)	AGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCTCAAGAACCCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCGCGGACACCGGTGTGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO.: 149) AGAGTGACTATTAGCGTGGACACCTCTAAGAAATCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTGAC CGCCGCTGACACCGCGCTCTACTACTGCGCTAGA (SEQ ID NO.: 227)
<b>VHFW3</b> (tipo d)	RLTISKDTSKNQWLTMTNMDPVDATYYC AR (SEQ ID NO.: 150)	AGACTCACCATCTCCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCCTTACAATGACCAACATGGA CCCTGTGGACACAGCCAGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO.: 151)
<b>VHFW3</b> (tipo e)	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AR (SEQ ID NO.: 152)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACCGCTGTATCTTCAAAATGAACAGCCTGAG AGCCGAGGACACCGCGGTGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO.: 153) AGGTTCACTATTAGTAGGGATAACTCTAAGAACACCCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAG AGCCGAGGACACCGCGCTCTACTACTGCGCTAGA (SEQ ID NO.: 228)
<b>VHFW4</b>	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO.: 154)	TGGGGCCAGGGCACCCCGTGACCGGTGTCCTCC (SEQ ID NO.: 155) TGGGGCCAGGGCACCCCGTGACCGGTGTCCTCT (SEQ ID NO.: 229) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGGTGTCCTTCA (SEQ ID NO.: 230)

<b>VLFW1</b> (tipo a)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (SEQ ID NO.: 156)	GAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCAT CACCTGC (SEQ ID NO.: 157) GAGATCGTGTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAGTCCGTGACCCCAAGAAAAAGTGACCA TCACATGC (SEQ ID NO.: 231) GAGATCGTCTGACTCAGTCAACCCGACTTTTCAGTCACTGACCCCTAAAGAGAAAGTCACATAT CACCTGT (SEQ ID NO.: 232)
<b>VLFW1</b> (tipo b)	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISC (SEQ ID NO.: 158)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTTGGACAGCCGGCCCTCCA TCTCCTGC (SEQ ID NO.: 159) GACGTCGTGATGACTCAGTCAACCCCTGAGCCTGCCCGTGACCCCTGGGGCAGCCCGCCTCT ATTAGCTGT (SEQ ID NO.: 233)
<b>VLFW1</b> (tipo c)	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISC (SEQ ID NO.: 160)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCCTCCA TCTCCTGC (SEQ ID NO.: 161)
<b>VLFW1</b> (tipo d)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO.: 162)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA TCACCTGC (SEQ ID NO.: 163)
<b>VLFW1</b> (tipo e)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO.: 164)	GAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCC TCTCCTGC (SEQ ID NO.: 165)
<b>VLFW1</b> (tipo f)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO.: 166)	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA TCACCTGC (SEQ ID NO.: 167) GCTATTCAAGCTGACTCAGTCACTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTA TCACCTGT (SEQ ID NO.: 234)
<b>VLFW2</b> (tipo a)	WYQQKPGQAPRLIIY (SEQ ID NO.: 168)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT (SEQ ID NO.: 169) TGGTATCAGCAGAACCCAGGGCAAGCCCTTAGACTGCTGATCTAC (SEQ ID NO.: 235)
<b>VLFW2</b> (tipo c)	WYLLKPGQSPQLIIY (SEQ ID NO.: 170)	TGGTACCTGCGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGTCTCCTGATCTAT (SEQ ID NO.: 171) TGGTATCTGCAGAACCCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTAC (SEQ ID NO.: 236) TGGTATCTGCAGAACCCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTAC (SEQ ID NO.: 237)

<b>VLFW3</b> (tipo a)	GVPSRFSGSGGTEFTLTIISSLQPDFFATY YC (SEQ ID NO.: 172)	GGGTCCCATCAAGGTTACGGCAGTGGATCTGGACAGAAATTCACCTCTCACCATCAGCA GCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGT (SEQ ID NO.: 173) GGCGTCCCTCTAGGTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTACCCCTGACTATCTCTT CACTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO.: 238)
<b>VLFW3</b> (tipo b)	GVPSRFSGSGGTDFTFTIISSLQPEDIATY YC (SEQ ID NO.: 174)	GGGTCCCATCAAGGTTACGTGGAAGTGGATCTGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCA GCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO.: 175) GGCGTCCCTCTAGGTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTT CACTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO.: 239) GGCGTCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTACCATCTCCA GCCTGCAGCCCGAGGATATCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO.: 240)
<b>VLFW3</b> (tipo c)	GIPARFSGSGGTEFTLTIISSLQSEDFAVYY C (SEQ ID NO.: 176)	GGATCCACGCCAGGTTACGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT (SEQ ID NO.: 177)
<b>VLFW3</b> (tipo d)	GVPDRFSGSGGTDFTLTIISSLQPEDFATY YC (SEQ ID NO.: 178)	GGGTCCCATCAAGGTTACGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCA GCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGT (SEQ ID NO.: 179)
<b>VLFW3</b> (tipo e)	GVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC (SEQ ID NO.: 180)	GGGTCCCATCAAGGTTACGTGGCAGTGGGTCTGGGTGAGTTTCACTGAAAAATCAGCA GGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGT (SEQ ID NO.: 181) GGCGTCCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCCTGAAGATCTCCC GGGTGGAAGCCGAGGATGTGGCGGTACTACTGC (SEQ ID NO.: 241)
<b>VLFW3</b> (tipo f)	GIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAYYF C (SEQ ID NO.: 182)	GGATCCACCTCGATTACGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACAATTAATAA CATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGT (SEQ ID NO.: 183)
<b>VLFW3</b> (tipo g)	GVPDRFSGSGGTDFTFTIISSLEAEDAATY YC (SEQ ID NO.: 184)	GGGTCCCGCTCGAGGTTACGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTTACCCTTACCATCAGTA GCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO.: 185) GGCGTCCCTCTAGGTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTT CACTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO.: 242)
<b>VLFW4</b>	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO.: 186)	TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO.: 187) TTCGGCCAGGGCACCACCAAGGTGGAAATCAAG (SEQ ID NO.: 243) TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAAG (SEQ ID NO.: 244)

**Tabla 3.** Secuencias de aminoácidos de la región constante de las cadenas pesadas de IgG humana y la cadena ligera de kappa humana

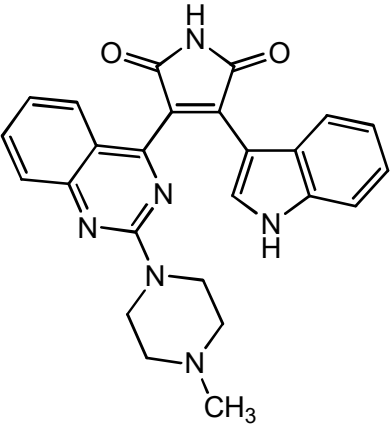
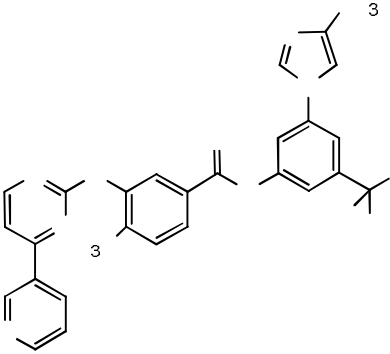
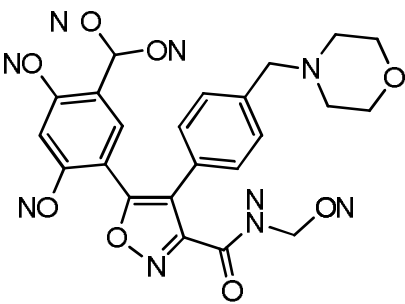
HC	<b>Secuencia de aminoácidos de la región constante mutante de IgG4 (S228P)(numeración EU)</b> ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNV D HKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO.: 188)					
LC	<b>Secuencia de aminoácidos de la región constante de kappa humana</b> RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO.: 189)					
HC	<b>Secuencia de aminoácidos de la región constante mutante de IgG4 (S228P) que entrelaza la lisina C-terminal (numeración EU)</b> ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNV D HKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO.: 190)					
HC	<b>IgG1 de tipo salvaje</b> ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO.: 191)					
HC	<b>Secuencia de aminoácidos de la región constante mutante de IgG1 (N297A)(numeración EU)</b> ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO.: 192)					
HC	<b>Secuencia de aminoácidos de la región constante mutante de IgG1 (D265A, P329A)(numeración EU)</b> ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO.: 193)					
HC	<b>Secuencia de aminoácidos de la región constante mutante de IgG1 (L234A, L235A)(numeración EU)</b> ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAEAAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO.: 194)					

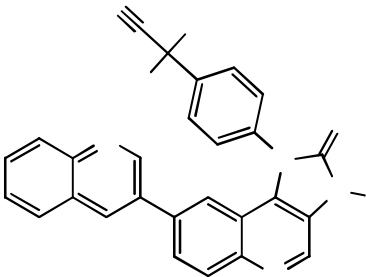
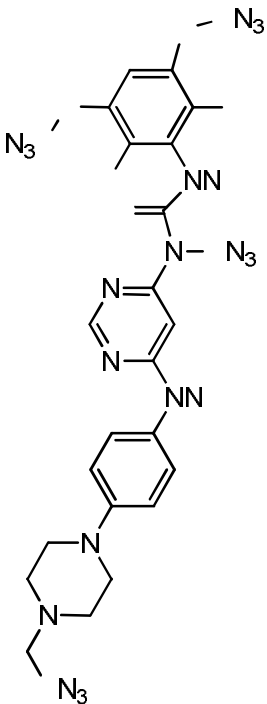
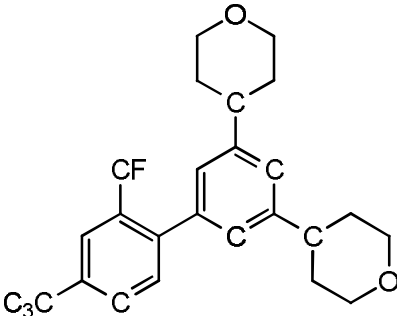
5 **Tabla 4.** Véanse los Ejemplos.**Tabla 5.** Véanse los Ejemplos.

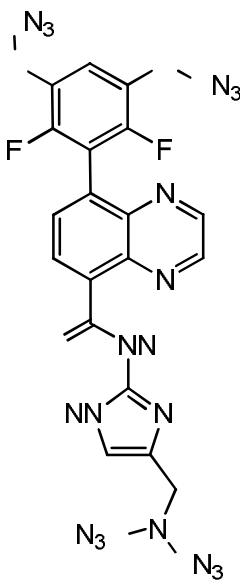
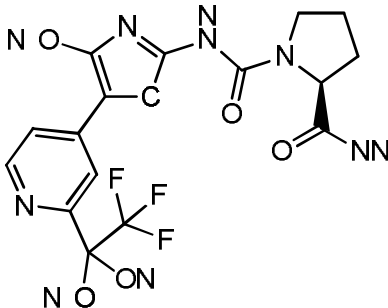
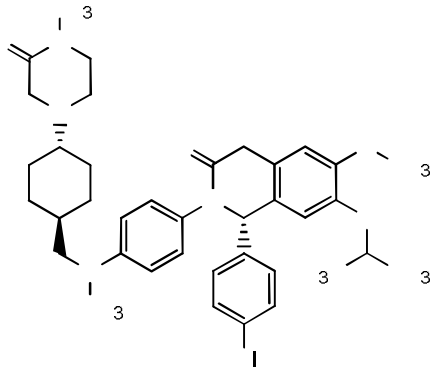
**Tabla 6.** Es posible administrar agentes terapéuticos seleccionados en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, como agente único o en combinación con otros inmunomoduladores descritos en el presente documento. Las publicaciones enumeradas en esta Tabla se incluyen en el presente documento en su totalidad a manera de referencia, incluyendo todas las fórmulas estructurales de los mismos.

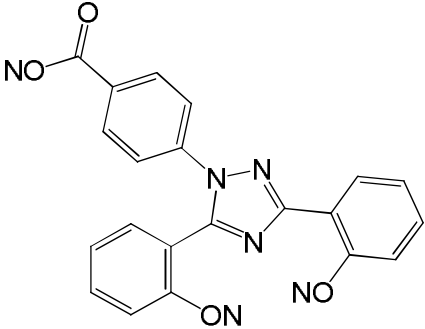
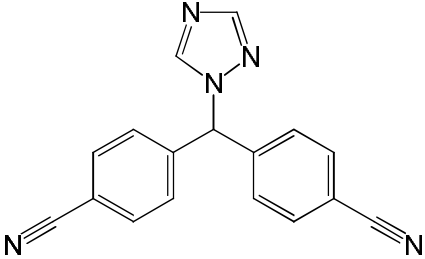
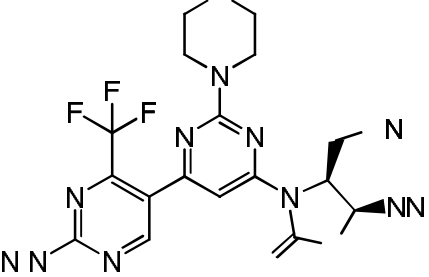
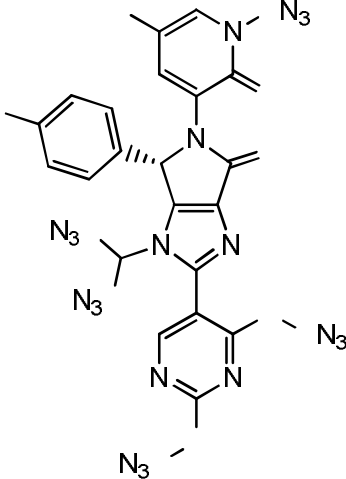
10

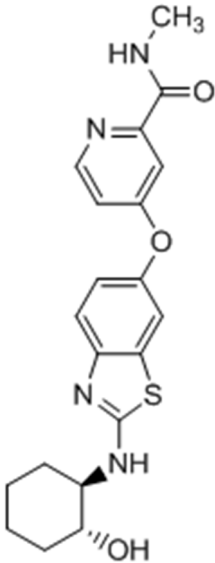
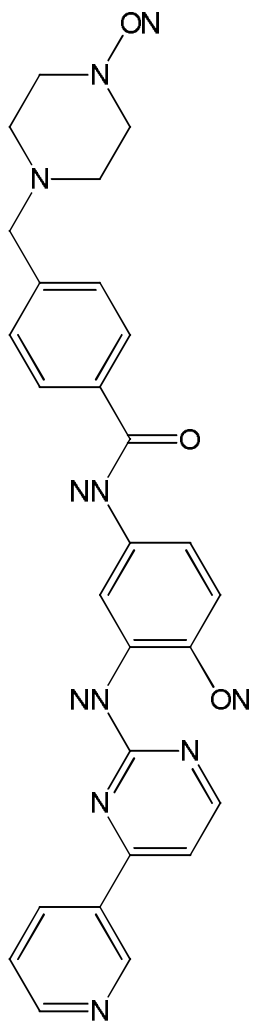


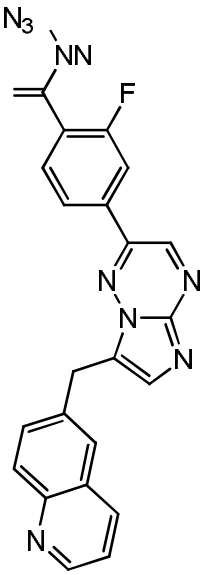
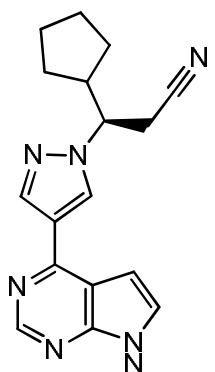
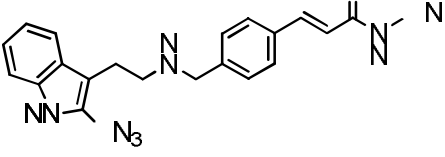
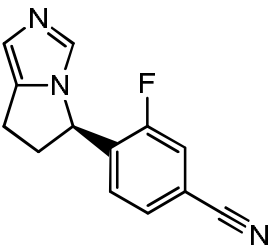
Designación del Compuesto	Nombre Genérico Nombre Comercial	Estructura del Compuesto	Patentes / Publicaciones de Solicitud de Patente
A1	Sotrastaurina		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Nilotinib HCl monohidrato TASIGNA®	 HCl • H <sub>2</sub> O	WO 2004/005281 US 7,169,791
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8,450,310

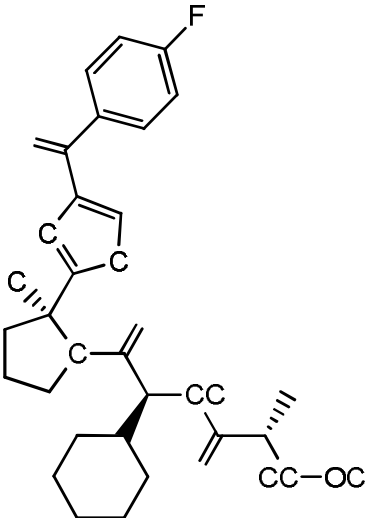
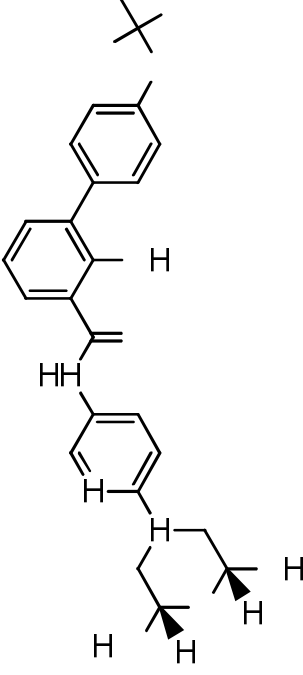
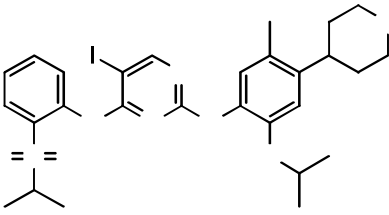
A4	Dactolisib		WO 2006/122806
A5			US 8,552,002
A6	Buparlisib		WO 2007/084786

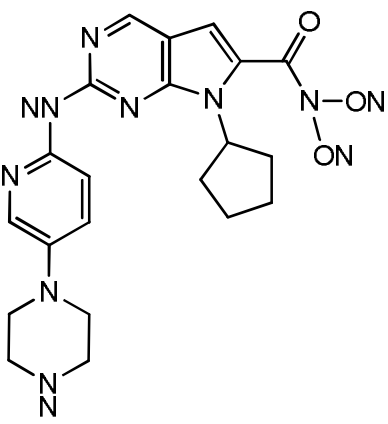
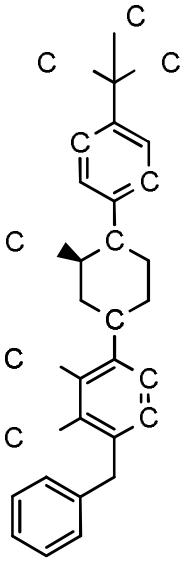
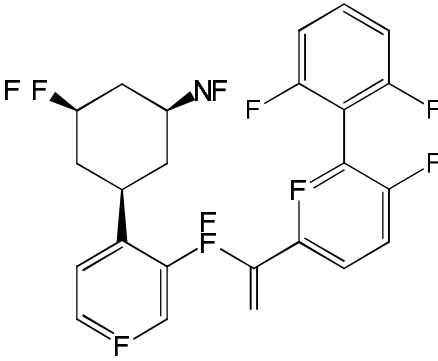
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		Inhibidor de CYP17	WO 2010/149755 US 8,263,635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786

A11	Deferasirox EXJADE®		WO 1997/049395
A12	Letrozol FEMARA®		US 4,978,672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A14			WO 2013/111105

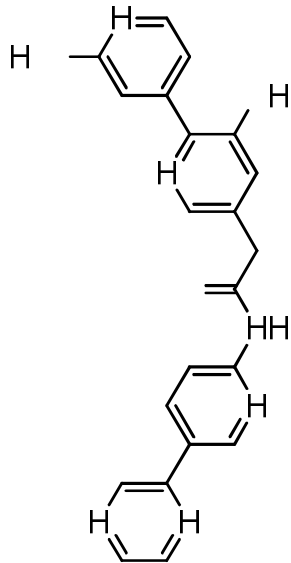
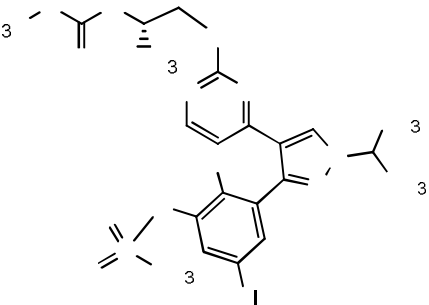
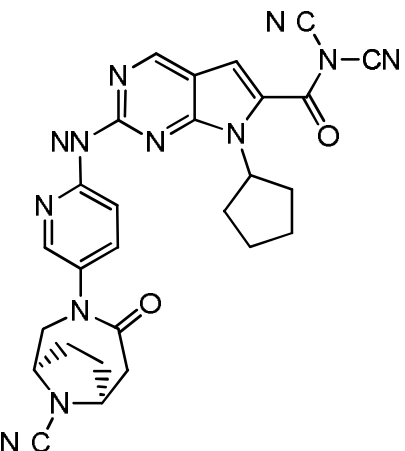
A15			WO 2005/073224
A16	Mesilato de imatinib GLEEVEC®	 <p>Mesilato</p>	WO 1999/003854

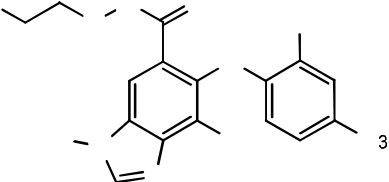
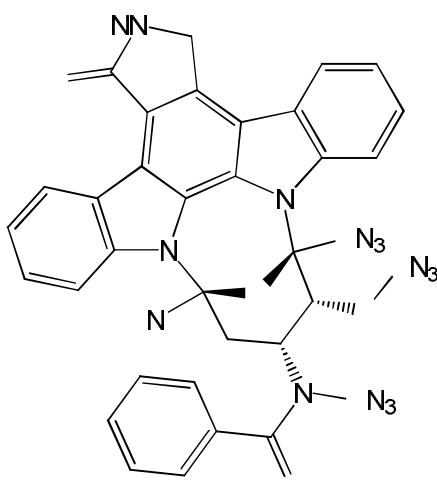
A17		 <p>Sal dihydroclorada</p>	EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645
A18	Ruxolitinib fosfato JAKAFI®	 <p>H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></p>	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632
A19	Panobinostat		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20	Osilodrostat		WO 2007/024945

A21			<p>WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,546,336</p>
A22	Sonidegib fosfato		<p>WO 2007/131201 EP 2021328 US 8,178,563</p>
A23	ceritinib ZYKADIA™		<p>WO 2008/073687 US 8,039,479</p>

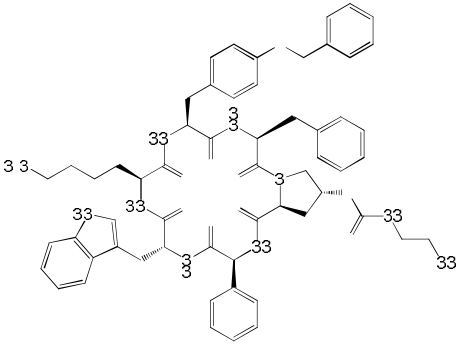
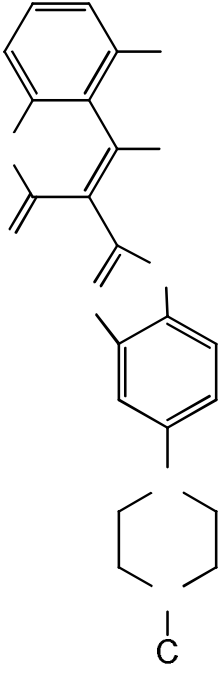
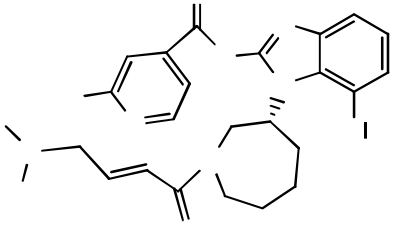
A24			US 8,415,355 US 8,685,980
A25			WO 2010/007120
A26		Anticuerpo monoclonal humano para PRLR	US 7,867,493
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692

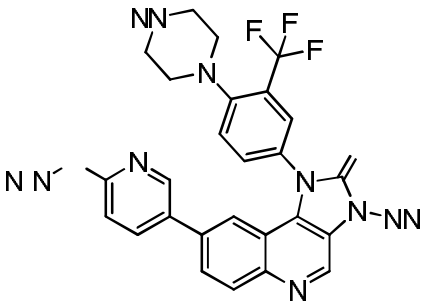
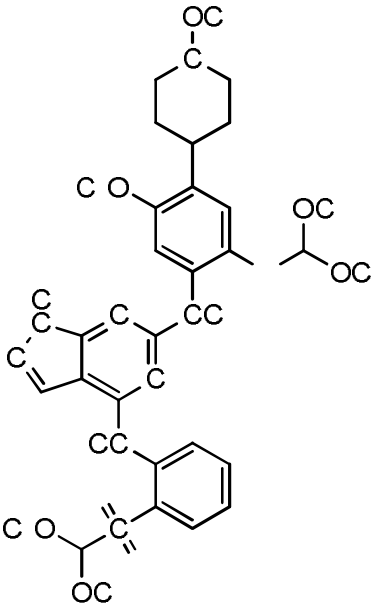


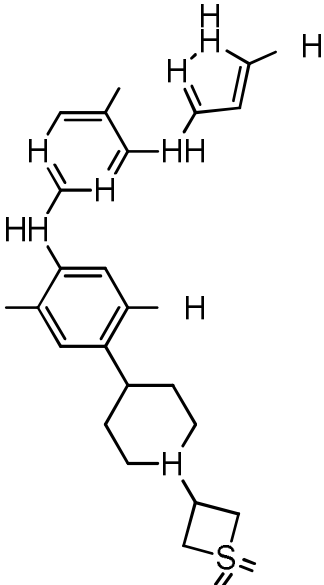
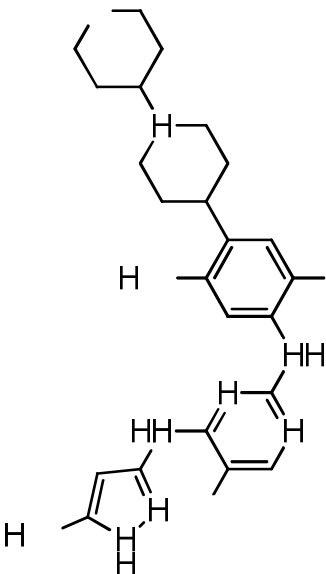
A28			WO 2010/101849
A29	Encorafenib		WO 2011/025927
A30			WO 2011/101409
A31		Anticuerpo monoclonal humano para HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8,735,551

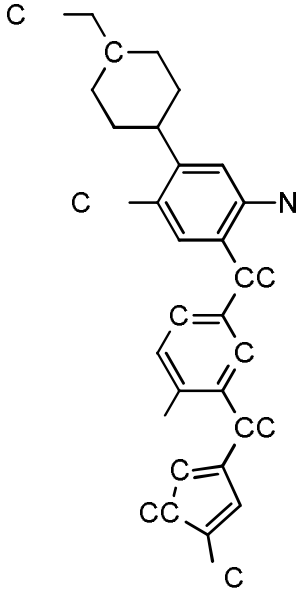
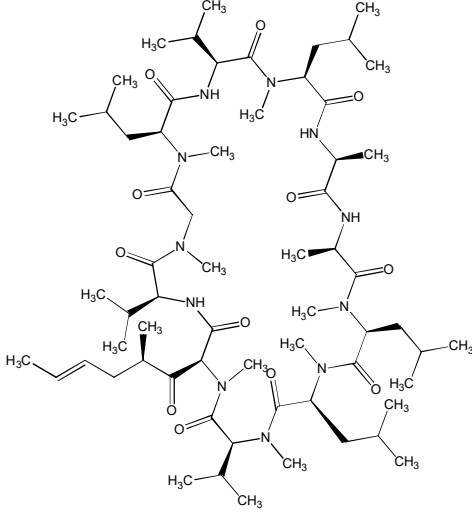
A32		Conjugado Fármaco Anticuerpo (ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (véase la Tabla 1, párrafo [00191]) Enlazador: SMCC (véase el párrafo [00117]) Carga útil: DM1 (véase el párrafo [00111]) Véase también la reivindicación 29
A33		Anticuerpo monoclonal o Fab para M-CSF	WO 2004/045532
A34	Binimetinib		WO 2003/077914
A35	Midostaurina		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785

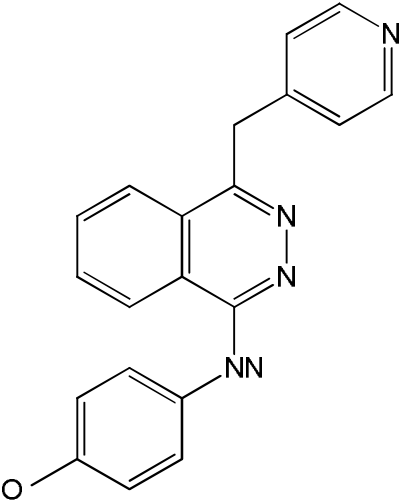
A36	Everolimus AFINITOR®	<p>The chemical structure of Everolimus (Sirolimus) is a complex macrocyclic molecule. It features a 14-membered ring containing a ketone, a secondary amine, and an ether. Various side chains are attached to the ring, including a 2-methoxy-2-(2-hydroxyethoxy)ethyl group, a 2-methoxy-2-methylpropyl group, a 2-methoxy-2-methylbutyl group, and a 2-methoxy-2-methylpentyl group. The molecule is highly lipophilic due to the presence of multiple methyl and methoxy groups.</p>	WO 2014/085318
A37		<p>The chemical structure is a fluorinated pyrazole derivative. It consists of a central pyrazole ring substituted with a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)amino group and a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxy group. The molecule is highly symmetric and contains multiple fluorine atoms, which are common in pharmaceuticals for improved metabolic stability and lipophilicity.</p>	WO 2007/030377 US 7,482,367

A38	Diaspartato de pasireotida SIGNIFOR®		WO2002/010192 US 7,473,761
A39	Dovitinib		WO 2009/115562 US 8,563,556
A40			WO 2013/184757

A41			WO 2006/122806
A42			WO 2008/073687 US 8,372,858

A43			WO 2010/002655 US 8,519,129
A44			WO 2010/002655 US 8,519,129

A45			WO 2010/002655
A46	Valspodar AMDRAY™		EP 296122

A47	Vatalanib succinato	 succinato	WO 98/35958
A48		Inhibidor de IDH	WO2014/141104
A49		Inhibidor de BCR-ABL	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		Inhibidor de cRAF	WO2014/151616
A51		Inhibidor competitivo de ERK1/2 ATP	PCT/US2014/062913 WO2015066188 A1

### Ejemplos

Ejemplos a continuación se exponen para ayudar a comprender las divulgaciones pero no pretenden, ni debe interpretarse, limitar su alcance de ninguna manera.

#### 5 Ejemplo 1: Humanización de anticuerpo anti-PD-L1, BAP058

El anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 murino BAP058 fue humanizado. Se obtuvieron las secuencias y las muestras de prueba de diecisiete clones BAP058 humanizados con secuencias de región variable únicas. Estos clones fueron sometidos a análisis adicionales para evaluar sus funciones biológicas (por ejemplo, la unión a antígeno y el bloque de ligando), características estructurales y la expresión transitoria en células CHO.

#### 10 *Ejemplo 1.1: Tecnología y proceso de humanización*

La humanización de BAP058 se realizó usando una biblioteca combinatoria de marcos (FW) de regiones variables de línea germinal humana. La tecnología implica la transferencia de las CDR murinas en el mismo marco a una biblioteca de regiones variables humanas (VRS), la cual se construyó combinando aleatoriamente las secuencias FW1, FW2 y FW3 de línea germinal humana. Solo se usó una secuencia FW4, que es WGQGT TVTVSS (SEQ ID NO.: 154) para la cadena pesada (HC) (subgrupo I de HC humana Kabat, No. 21) y FGQGTKVEIK (SEQ ID NO.: 186) para la cadena ligera (LC) (Subgrupo I de  $\kappa$  humana Kabat, No. 5). La biblioteca de secuencias VR se fusionó a las secuencias de región constante (CR) humana, IgG4 humana (S228P) de HC y CR  $\kappa$  humana de LC, y la biblioteca resultante de todos los mAb de IgG se expresó en células CHO para la selección y análisis. La selección y análisis se realizaron con sobrenadantes de cultivo de tejidos midiendo la avidéz de unión en las células que expresan el antígeno en un formato ELISA de células enteras o en FACS.

El proceso de humanización se llevó a cabo de manera escalonada comenzando con la construcción y la expresión del mAb quimérico apropiado (VR murina, IgG4 (S228P),  $\kappa$  humana), que puede servir como un comparador para la selección y análisis de los clones humanizados. La Tabla 3 muestra las secuencias de aminoácidos para la cadena pesada de IgG4 (S228P) humana y la cadena ligera de kappa humana.



La humanización de la VR de LC y HC se realizó en dos etapas independientes. La biblioteca de LC humanizadas (HULC) fue emparejada con la de HC quiméricas (VR murina, IgG4 (S228P)) y los mAb resultantes "medio-humanizados" fueron analizados para identificar la actividad de unión por ELISA. Se seleccionó la huLC de clones con actividad de unión adecuada ( $\geq$  unión de mAb quimérico). Análogamente, la biblioteca de HC humanizadas (huHC) fue emparejada con la LC quimérica (VR murina,  $\kappa$  humana) y se analizó para detectar actividad de unión mediante ELISA. Se seleccionó la huHC de clones con actividad de unión apropiada ( $\geq$  unión de mAb quimérico).

Luego, las regiones variables de HULC y huHC seleccionadas se secuenciaron para identificar las huLC y huHC con secuencias únicas (algunos clones del proceso de selección inicial pueden compartir la misma LC o HC). Las huLC y huHC únicas se combinaron aleatoriamente para formar una pequeña biblioteca de mAb humanizados (HuMAb), la cual se expresó en células CHO y se analizó en células que expresan antígeno mediante un formato ELISA y FACS. Los clones con actividades de unión que iguales o mejores que la unión del mAb quimérico comparador son el producto final del proceso de humanización.

#### *Ejemplo 1.2: Secuencia de mAb BAP058 murino*

Se determinaron las secuencias de regiones variables de LC y HC de mAb anti-PD-L1 murino. Las secuencias obtenidas en dos análisis independientes fueron idénticas y se muestran en la Figura 1.

Se realizó un análisis de línea germinal y parte del resultado se muestra en la Figura 2 como una alineación de secuencias de aminoácidos. Para la cadena ligera, V-gene es 99,28% idéntica a mIGKV6-23\*01F (277/279 nts) y J-gene 97,06% idéntica a mIGKJ5\*01F (33/34 nts). Para la cadena pesada, V-gene es 96,88% idéntica a mIGHV1-72\*01F (279/288 nts), J-gene 82,45% idéntica a mIGHJ4\*01F y D-gene es mIGHD2-5\*01F.

#### *Ejemplo 1.3: Construcción de anticuerpo quimérico*

Un anticuerpo quimérico se preparó clonando los dominios variables de HC y LC en un vector de expresión de mamífero en el mismo marco con una señal de secreción y una región constante de kappa humana (LC) o una señal de secreción y un dominio constante de IgG4 humana (HC). El anticuerpo resultante fue un vector vacío y se transfectó en células CHO-S. El sobrenadante de cultivo celular se recogió 48 horas después de la transfección y la concentración de los clones recombinantes en el sobrenadante se determinó mediante cuantificación ELISA. La IgG en el sobrenadante del cultivo celular fue capturada en la placa con el anticuerpo Fc de IgG anti-humana. La IgG unida se detectó con IgG anti-humana conjugada con HRP. La concentración de la IgG se calculó usando IgG4 humana disponible comercialmente como estándar.

La unión del clon recombinante a PD-L1 humano fue sometida a prueba usando la línea celular 300,19 que expresa huPD-L1 en la superficie celular y se realizó análisis FACS. El resultado indicó que la quimera se unió bien al antígeno.

Las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera para mAb BAP058-chi quimérico se muestran en la Tabla 1. Las secuencias de nucleótidos de las cadenas pesada y ligera para mAb BAP058-chi quimérico se muestran en la Tabla 1.

#### *Ejemplo 1.4: Clones de anticuerpo humanizados*

Como se muestra en la Figura 3, el proceso de humanización produjo diecisiete clones con afinidades de unión comparables a la del anticuerpo quimérico. Además de los datos de unión, para cada clon, se proporcionaron las secuencias VR, junto con una muestra del mAb. Las muestras habían sido preparadas mediante transfecciones transitorias de células CHO y se concentraron sobrenadantes de cultivo de tejidos. Las concentraciones de anticuerpo en las soluciones habían sido determinado mediante un ELISA específico de IgG4.

Como se muestra en la Figura 4, los diecisiete clones únicos son combinaciones de nueve secuencias HC únicas y nueve secuencias LC únicas. Para las regiones marco HC y LC, los 17 clones humanizados usaron entre cuatro y siete diferentes secuencias de línea germinal. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de los dominios variables de cadena pesada y ligera de los clones BAP058 humanizados se muestran en la Tabla 1. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las CDR de cadena pesada y ligera de los clones BAP058 humanizados también se muestran en la Tabla 1.

La Figura 4 indica que las muestras variaron en la concentración del mAb, entre 0,5  $\mu$ g/mL y 47,6  $\mu$ g/mL. Estos números eran representativos de varios experimentos de expresión transitoria.

#### *Ejemplo 1.5: Análisis de clones humanizados*

##### *Ejemplo 1.5.1: Análisis de la actividad de unión y la especificidad de unión*

La afinidad y la especificidad de unión fue medida mediante un ensayo de unión competitiva usando una concentración constante de BAP058 murino marcado con Alexa 488, diluciones seriadas de los anticuerpos de prueba y células que expresan PD-L1 (300.19). Incubaciones con las mezclas de mAb con diferentes relaciones de concentración de mAb de prueba versus mAb marcado se realizaron a 4 °C durante 30 min. A continuación, se cuantificó el mAb murino marcado unido usando una máquina FACS. El experimento se realizó dos veces. Los resultados se muestran en la

Figura 5. La intensidad de fluorescencia se representa gráficamente frente a la relación de concentraciones de mAb de prueba versus BAP058 murino etiquetado. La Figura 6 enumera las relaciones para el valor IC 50 de cada mAb. La relación para el mAb de referencia murino fue de aproximadamente 1 (el valor real es 1,34), lo cual indica que el mAbBAP058 murino etiquetado no perdió afinidad de unión.

- 5 Las relaciones de los mAb de prueba estaban en el rango de 1,3 a 4.64, lo que sugiere que la fuerza de unión podía variar en aproximadamente tres veces entre los diferentes clones. Estos resultados se correlacionaron bien con la clasificación semi-cuantitativa derivada de los datos FACS en las Figuras 3 y 5. Clones de BAP058 humanos con un número de rango alto (compuestos de unión con desempeño más deficiente) tuvieron una relación alta en el ensayo de unión competitiva.

#### 10 Ejemplo 1.5.2: Análisis de secuencias

Con base en las características estructurales, los diecisiete mAb humanizados se dividieron en seis grupos y se clasificaron entre 1 y 17. Los resultados se muestran en la Figura 6.

#### Ejemplo 1.5.3: Selección de clones humanizados

- 15 La Figura 6 resume los datos que se consideraron para la selección de clones humanizados. Se consideraron los datos de expresión (2ª columna), la diversidad en la composición de las regiones variables (3ª columna), los rangos relativos en estudios de unión (4ª y 5ª columnas) y el análisis estructural (6ª columna).

Los clones seleccionados fueron producidos en cantidades mayores (0,5 mg; expresión transitoria en células CHO) y purificados mediante cromatografía de afinidad de Proteína A. Las muestras mostraron estar libres de endotoxinas.

#### Ejemplo 1.5.4: Bloqueo de la unión de PD-1-Ig a células 300.19 transfectadas con PD-L1

- 20 Los seis mAbBAP058 humanos preferidos se sometieron a prueba para medir su capacidad de bloquear la unión de PD-1-Ig a células 300.19 que expresan PD-L1. En un experimento de unión competitiva, células 300.19 que expresan PD-L1 se incubaron con las mezclas de una concentración constante de PD-1-Ig etiquetada con PE (0,7 µg/mL) y se aumentaron las concentraciones de los mAb de prueba a 4 °C durante 4 horas. Luego se midió la fluorescencia unida usando FACS y valores IC50 determinados usando el software Prism.
- 25 Todos los mAb BAP058 humanos y el mAb BAP058 murino produjeron curvas de unión competitiva similares. Los valores de IC50 varían en un rango estrecho entre 0,29 nM y 0,33. El mAb de referencia BAP058 murino muestra valor de IC50 de 0,30 nm. Los resultados se muestran en la Figura 7.

#### Resumen y conclusiones

- 30 El anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 murino, BAP058, fue humanizado. La tecnología implica la clonación de CDR murinas en el mismo marco de lectura en una biblioteca ordenada de marcos de región variable de línea germinal humana, que expresa la biblioteca de regiones variables clonadas como mAb humanizados de IgG4 (S228P) intactos en células CHO, y la selección de clones que se unen con una afinidad al objetivo comparable o superior que la del mAb de referencia. Por lo tanto, se pidió a las CDR murinas seleccionar secuencias de marco de línea germinal humana apropiadas que preserven sus conformaciones y, por lo tanto, la afinidad de unión y la especificidad del mAb murino de referencia.
- 35 Se obtuvieron las secuencias y las muestras de prueba de diecisiete mAb humanizados con secuencias de región variable únicas, que hubieran pasado una prueba de unión con células 300.19 transfectadas con PD-L1. Estos clones fueron sometidos a análisis adicionales para evaluar sus funciones biológicas (por ejemplo, la unión y el bloqueo de la interacción con PD-1), características estructurales y la expresión transitoria en células CHO.

#### Ejemplo 2: Expresión del anticuerpo anti-PD-L1 humanizado, BAP058

- 40 Cinco clones humanizados descritos en el Ejemplo 1 fueron seleccionados para evaluar la expresión en células de ovario de hámster chino (CHO).

Vectores de un único gen (SGV) se construyeron usando vectores GS Xceed de Lonza (IgG4proΔk para la cadena pesada y Kappa para la cadena ligera). Los SGV se amplificaron y se co-transfectaron transitoriamente en células CHOK1SV GS-KO para expresión a un volumen de 2,8 L.

- 45 Los cultivos de expresión fueron recolectados en el día 6 después de la transfección y se clarificaron mediante centrifugación y filtración estéril. El sobrenadante de cultivo de células clarificado se purificó usando cromatografía de Proteína A de una sola etapa. Se realizó análisis de calidad del producto en forma de SE-HPLC, SDS-PAGE, IEF y LAL usando material purificado a una concentración de 1 mg/ml, incluyendo un anticuerpo como una muestra de control.

#### 50 Ejemplo 2.1: Construcción de vectores

Las secuencias de las regiones que codifican los dominios variables de cadena ligera y pesada fueron sintetizadas mediante GeneArt AG. Las regiones que codifican los dominios variables de cadena ligera fueron sub-clonadas en

vectores pXC-Kappa y las regiones que codifican los dominios variables de cadena pesada fueron sub-clonadas en vectores pXC-IgG4pro  $\Delta$ K, respectivamente, usando el sitio de restricción N-terminal Hind III y los sitios de restricción C-terminal BsiWII (cadena ligera) y Apal (cadena pesada). 5  $\mu$ g de vectores transportadores liofilizados se resuspendieron en 50  $\mu$ l de agua estéril libre de endotoxinas. 1  $\mu$ g de ADN fue digerido con las enzimas de restricción relevantes en un volumen total de 50  $\mu$ l y las muestras se incubaron durante 2 horas a 37 °C. Se añadieron 8,3  $\mu$ l de tampón de carga 6x ADN y las muestras fueron sometidas a electroforesis a 120 V durante 40 min en un gel de agarosa al 1% p/v teñido con bromuro de etidio. 10  $\mu$ l de escalera de ADN SimplyLoad Tandem de Lonza se usaron como escalera de referencia.

Los fragmentos relevantes fueron extraídos por gel usando un kit de extracción de gel QIAquick (QIAGEN, 28704) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las ligaciones se realizaron mediante el uso de kit de ligación rápida de Roche a una relación de 1:12 de estructura principal del vector a ADN inserto, 1  $\mu$ l ligasa rápida T4, 10  $\mu$ l tampón de ligación rápida T4 2x, volumen de reacción ajustado a 21 T4 2x con agua estéril libre de endotoxinas cuando fue necesario, y las muestras se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. 10  $\mu$ l de alícuotas de las reacciones de ligación se utilizaron para transformar células de *Escherichia coli* One Shot TOP10 Chemically Competent (Invitrogen, C404003) usando el método de choque térmico de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células se dispusieron en placas de agar Luria Bertani con ampicilina (50  $\mu$ g/ml) (base Select APS LB Broth, BD 292438 y Bactiological Agar, Sigma Aldrich A5306) y se incubaron durante la noche a 37 °C hasta que las colonias bacterianas fueron evidentes.

Se recogieron colonias bacterianas individuales en 15 ml de medio Luria Bertani (LB) (base Select APS LB Broth, BD 292438), con 50  $\mu$ g/ml de ampicilina y se incubaron a 37 °C durante 6 horas con agitación. El vector de ADN se aisló de 10 ml de estos cultivos de crecimiento usando el sistema miniprep de QIAGEN y se eluyó en 30  $\mu$ l de tampón EB. Los clones positivos se identificaron mediante digestión con HindIII y EcoRI y se confirmaron mediante secuenciación de nucleótidos y secuenciación de nucleótidos del gen de interés.

#### Ejemplo 2.2: Amplificación de ADN

Se recogió una sola colonia bacteriana en 15 ml de medio Luria Bertani (LB) con 50  $\mu$ g/ml de ampicilina y se incubó a 37 °C durante la noche con agitación a 220 rpm. El cultivo matriz resultante se usó para inocular 1 L de medio Luria Bertani (LB) con 50  $\mu$ g/ml de ampicilina y se incubó a 37 °C durante la noche con agitación a 220 rpm. El vector de ADN se aisló usando el sistema QIAGEN Plasmid Plus Gigaprep (QIAGEN, 12991). En todos los casos, la concentración de ADN se midió usando un espectrofotómetro Nanodrop 1000 (Thermo-Scientific) y se ajustó a 1 mg/ml con tampón EB (10 mM Tris-Cl, pH 8,5). La calidad del ADN para los vectores de único gen se evaluó midiendo la relación de absorbancia A260/A280 y se encontró que estaba entre 1,88 y 1,90. La concentración de ADN fue ajustada a 1 mg/ml con tampón EB.

#### Ejemplo 2.3: Cultivo de células CHOK1SV GS-KO

Se cultivaron células CHOK1SV GS-KO en medio CD-CHO (Invitrogen, 10743-029) suplementado con 6 mM glutamina (Invitrogen, 25030-123). Las células se incubaron en una incubadora de agitación a 36,5 °C, 5% CO<sub>2</sub>, 85% humedad, 140 rpm. Las células fueron subcultivadas regularmente cada 3-4 días, sembrando 2 x 10<sup>5</sup> células/ml y fueron propagadas con el fin de tener suficientes células disponibles para transfección. Las células fueron descartadas después del subcultivo 20.

#### Ejemplo 2.4: Transfecciones transitorias de células CHOK1SV GS-KO

Se realizaron transfecciones transitorias usando células CHOK1SV GS-KO que habían estado en cultivo durante un mínimo de dos semanas. Las células se sub-cultivaron 24 h antes de la transfección y la viabilidad celular fue > 99% al momento de la transfección.

Todas las transfecciones se llevaron a cabo a través de electroporación usando Gene Pulse MXCell (Bio-Rad), un sistema basado en placas para electroporación. Para cada transfección, las células viables se resuspendieron en medios pre-calentados a 22,86 x 10<sup>7</sup> células/ml. 80  $\mu$ g de ADN (1:1 de SGV de cadena pesada y ligera) y 700  $\mu$ l de suspensión de células se dividieron en alícuotas en cada cubeta/pocillo. Las células se sometieron a electroporación a 300 V, 1300  $\mu$ F. Las células transfectadas se transfirieron a medios pre-calentados en matraces Erlenmeyer y las cubetas/pozos fueron enjuagadas dos veces con medios pre-calentados, que también se transfirieron a los matraces. Los cultivos de células transfectadas se incubaron en una incubadora de agitación a 36,5 °C, 5% CO<sub>2</sub>, 85% humedad, 140 rpm durante 6 días. La viabilidad celular y las concentraciones celulares se midieron al momento de la recolección usando un contador de células automatizado Vicell. Después la recolección del cultivo celular, se encontró que la densidad celular y la viabilidad celular (> 7,72x 10<sup>6</sup> células/ml; > 92,5% en el día 6) estaban dentro del rango observado típicamente.

#### Ejemplo 2.5: Cromatografía de afinidad de Proteína A

Se recolectó sobrenadante de cultivo celular y se clarificó por centrifugación a 2.000 rpm durante 10 min, después se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22  $\mu$ m PES. El sobrenadante clarificado se purificó usando una columna HiTrap MabSelect SuRE 5ml pre-empacada (GE Healthcare, 11-0034-94) en un purificador AKTA (10 ml/min). La

columna se equilibró con 50 mM fosfato de sodio, 125 mM cloruro de sodio, pH 7,0 (tampón de equilibrio) durante 5 volúmenes de columna (CV). Después de cargar la muestra, la columna se lavó con 2 CV de tampón de equilibrio, seguido de 3 CV de 50 mM fosfato de sodio, 1 M cloruro de sodio pH 7,0 y un lavado de repetición de 2 CV de tampón de equilibrio. Luego, el producto se eluyó con 10 mM formiato de sodio, pH 3,5 durante 5 a 15 CV. El pH de las fracciones eluidas que contenían proteínas se ajustó inmediatamente a pH 7,2 y se filtraron a través de un filtro de 0,2 µm. Una vez eluidas, el pH de las fracciones de elución se ajustó a pH 7,4. Posteriormente, el producto se concentró usando una unidad Amicon Ultra-4 Centrifugal Filter Unit (30k Da MWCO) (UFC903024), a entre 5 y 10 mg/ml.

Se observó un único pico que contenía proteínas durante la fase de elución. Se encontró que este pico contenía el mAb cuando se analizó mediante SE-HPLC y SDS-PAGE. El rendimiento de proteína posterior a la concentración se muestra en la Tabla 4. Los clones expresaron transitoriamente en un rango de 8,25 a 13,21 mg/L. Las variantes de anticuerpo BAP058 muestran un perfil lento de elución (aparición de colas) bajo las condiciones de elución estándar (10 mM formiato de sodio, pH 3,5 durante 5 volúmenes de columna), lo que requiere de 5 a 10 volúmenes de columna adicionales de tampón de elución para que la señal UV a caiga por debajo de 50 mUA.

**Tabla 4.** Resumen del rendimiento, la titulación, el contenido de monómeros y los niveles de endotoxinas

Producto	Rendimiento* (mg)	Titulación* (mg/L)	Contenido de monómeros (%)	Niveles de endotoxinas (UE/mg)
Clon K	37,0	13,21	86,23	0,191
Clon L	29,4	12,25	98,04	0,084
Clon M	25,0	8,92	84,57	0,193
Clon N	19,8	8,25	91,48	0,122
Clon O	25,74	9,19	93,70	<0,050
*Purificación post proteína A				

#### Ejemplo 2.6: Análisis SE-HPLC

Se analizaron muestras duplicadas de anticuerpos purificados por Proteína A mediante SE-HPLC en un sistema HPLC Agilent series 1200, usando una columna Zorbax GF-250 4 µm 9,4 mm ID x 250 mm. Alícuotas de muestra a una concentración de 1 mg/ml se filtraron a través de un filtro de 0,2 µm antes de la inyección. 80 µl alícuotas fueron inyectados, respectivamente, a 1 ml/min durante 15 minutos. Los niveles de agregados solubles fueron analizados usando el software Chemstation (Agilent).

Se obtuvieron perfiles de cromatografía con tiempo de retención que muestran el porcentaje de las áreas de pico generales detectadas para los anticuerpos sometidos a prueba y un anticuerpo IgG4 de control. Los productos muestran un único pico de proteína en aproximadamente 9,5 a 9,7 min, en comparable con el del anticuerpo IgG4 humano de control (en aproximadamente 9,03 min) y consistente con un anticuerpo monomérico. Se detectaron cantidades variables (hasta 15,4%) de impurezas de mayor peso molecular, consistentes con los agregados solubles, en los tiempos de retención entre 8,29 y 8,45 min. Todos los productos mostraron un perfil de retención similar, pero con diversos niveles de monómeros detectados en el rango de 84,6 - 98,0% del contenido total de proteínas. Los clones K y M mostraron la mayor cantidad de impurezas con tiempos de retención consistentes con anticuerpos dimericos (agregados solubles) de aproximadamente 15%, mientras que el clon L mostró la menor cantidad (1,96%).

#### Ejemplo 2.7: Análisis SDS-PAGE

Se prepararon muestras reducidas y no reducidas de anticuerpo purificado por Proteína A para análisis mezclándolas con tampón de muestras NuPage 4x LDS (Invitrogen, NP0007) y agente de reducción de muestras NuPage 10x, e incubadas a 70 °C, 10 min. Para las muestras no reducidas, se omitieron el agente de reducción y la incubación térmica. Las muestras se sometieron a electroforesis en 1,5 mm de geles previamente preparados NuPage 4-12% Bis-Tris Novex (Invitrogen, NP0335PK2) con tampón de corrida NuPage MES SDS bajo condiciones de desnaturalización. 10 µl de alícuotas de estándar de peso molecular pre-teñido SeeBlue Plus (Invitrogen, LC5925) y un anticuerpo IgG4 de control a 1 mg/ml se incluyeron en el gel. 1 µl de cada muestra a 1 mg/ml se cargó en el gel. Una vez sometidos a electroforesis, los geles se tiñeron con InstantBlue (TripleRed, ISB01L) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las imágenes de los geles teñidos fueron analizadas en un sistema de imágenes BioSpectrum (UVP).

El análisis confirmó la presencia de los anticuerpos. Bajo condiciones no reductoras, se observó una banda de proteínas predominante mayor a 98 kDa, comparable con el anticuerpo IgG4 de control. El anticuerpo IgG4 de control muestra una banda adicional más débil que corresponde a un medio anticuerpo de cadena pesada más ligera a aproximadamente 70 kDa en condiciones no reductoras. Esto se espera para el anticuerpo control. Se observaron dos bandas en condiciones reductoras consistentes con el tamaño de las cadenas pesada (cerca de la posición del marcador 49 kDa) y ligera (cerca de la posición del marcador 28 kDa) y comparables con las bandas encontradas para el anticuerpo IgG4 de control.

## Ejemplo 2.8: Análisis mediante enfoque se isoelectrico (IEF)

Muestras no reducidas de anticuerpo purificado por Proteína A se sometieron a electroforesis como se describe a continuación.

5  $\mu$ g de muestras purificadas por Proteína A se sometieron a electroforesis en 1,0 mm de un gel de gradiente pH 3-10 Novex (Invitrogen, EC66552BOX) usando las condiciones de funcionamiento recomendadas por el fabricante. Una alícuota de 10  $\mu$ l de marcadores IEF pH 3-10 (Invitrogen, 39212-01) se incluyó en el gel. Una vez sometidos a electroforesis, los geles se fijaron con solución de TCA al 10% durante 30 min y luego se tiñeron con InstantBlue (TripleRed, ISB01L) durante la noche a temperatura ambiente. Las imágenes de los geles teñidos fueron analizadas en un sistema de imágenes BioSpectrum (UVP).

10 Como se muestra en la Tabla 5, los clones de prueba mostraron variaciones de carga mayores que pH 7,8. Las variaciones de carga detectadas fueron ligeramente más básicas que los puntos isoelectricos calculados teóricamente (IP) para estos anticuerpos, los cuales se predijeron entre 7,72 y 8,21. Este cambio general a variaciones de carga más básicas sugiere la presencia de modificaciones post-traduccionales, tales como la glicosilación en las moléculas. Los clones K y M, L y N muestran variaciones de carga comparables, lo que es consistente con el hecho de que el pl calculado teóricamente es el mismo para ambos pares (7,72 para K y M, 7,87 para L y N). No fue posible detectar con precisión el pl para el clon O, ya que no descendió desde el pocillo en el que fue cargado. El punto isoelectrico predicho para el clon O es 8,21, el cual está cerca del límite de detección (8,3) de este ensayo. Dado que la tendencia general parece ser un ligero aumento en el pl medido en comparación con el pl predicho, esto sugeriría que el pl real está probablemente alrededor de 8,6, ubicándose por fuera del límite de detección. El anticuerpo IgG4 de control se comportó como se esperaba.

**Tabla 5.** Isoformas de carga detectadas mediante análisis Novex IEF

Producto	pl de la isoforma de carga predominante*	Isoformas de carga ácidas*	Isoformas de carga básicas*
Clon K	8.0	2x; 7,8 a 7,9	2x 8,2 a 8,3
Clon L	8.2	2x; 7,9 a 8,0	8.3
Clon M	8.0	2x 7,8 a 7,9	8.1
Clon N	8.3	2x 8,1 a 8,2	8.4
Clon O	>8,3	N/D	N/D
* Las lecturas pl se estiman a partir de las posiciones de tinción correlacionadas contra el marcador IEF 3-10.			

## Ejemplo 2.9: Análisis de endotoxinas

Los niveles de endotoxinas de las proteínas purificadas se midieron (a 1 mg/ml) usando un instrumento Endosafe-PTS, un método de cartucho basado en el ensayo LAL (Charles River).

Como se muestra en la Tabla 4, se encontró que el contenido de endotoxinas varía entre 0,05 y 0,191 UE/mg.

## Conclusión

30 Vectores de expresión de genes individuales GS para mA b anti-PD-L1 humanizados seleccionados fueron construidos y usados para transfectar transitoriamente células CHOK1SV GS-KO. 2,4 a 2,8 litros de cultivo de expresión se incubaron bajo condiciones estándar durante 6 días y el sobrenadante del cultivo celular resultante se purificó mediante cromatografía de Proteína A. Los títulos de post-purificación y concentración se indican en la Tabla 4 y se encontró que varía entre 8,25 y 13,21 mg/L. Los rendimientos finales variaron entre 19,8 y 37 mg.

35 Los análisis SDS-PAGE indicaron buenos niveles de pureza después de la purificación de Proteína A e intercambio de tampón iniciales, mientras que el análisis SE-HPLC indicó la presencia de agregados solubles (hasta 15,43%) en los productos, lo cual es predominantemente consistente con el anticuerpo dimerico. Los clones M y K mostraron cantidades elevadas de estas impurezas de mayor peso molecular (15,4% y 13,8% respectivamente).

40 El enfoque isoelectrico detectó un número de variantes de carga para todos los anticuerpos monoclonales. Los clones K a N mostraron variantes generalmente más básicas cuando se basan en el pl calculado teóricamente para estas moléculas, lo que indica un cierto nivel de modificación posterior a la traducción. El pl para el Clon O no pudo ser cuantificado con exactitud debido que el pl medido excedía el rango de detección del gel.

Los niveles de endotoxinas de todas las muestras se midieron antes de proveer las muestras y se encontró que son inferiores a 0,191 UE/mg.

Ejemplo 3: Caracterización de anticuerpo anti-PD-L1 humanizado y murino

Ejemplo 3.1: Caracterización de anticuerpo anti-PD-L1 humanizado

## 5 Afinidad y especificidad de unión

La unión de un ejemplo de anticuerpo anti-PD-L1 humanizado en la proteína PD-L1 humana se midió usando el método Biacore. Los resultados son:  $K_a = 3,07 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ;  $K_d = 4,55 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ;  $K_D = 0,171 \text{ nM}$ .

La unión de un ejemplo de anticuerpo anti-PD-L1 humanizado en la proteína PD-L1 cinomóloga se midió usando el método Biacore. Los resultados son:  $K_a = 9,51 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ;  $K_d = 4,55 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ;  $K_D = 0,124 \text{ nM}$ .

10 La unión de un ejemplo de anticuerpo anti-PD-L1 humanizado en la proteína PD-L1 de ratón se midió usando el método Biacore. Los resultados son:  $K_a = 8,30 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ;  $K_d = 1,67 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ;  $K_D = 0,0202 \text{ nM}$ .

La unión de un ejemplo de anticuerpo anti-PD-L1 humanizado en la proteína PD-L1 de rata se midió usando el método Biacore. Los resultados son:  $K_a = 9,45 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ;  $K_d = 1,23 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ;  $K_D = 0,168 \text{ nM}$ .

15 La unión del mismo anticuerpo anti-PD-L1 humanizado en células 300.19 que expresan la proteína PD-L1 humana se midió usando análisis FACS. El resultado muestra que el anticuerpo anti-PD-L1 (IgG4 humana) se une a la proteína PD-L1 humana con una  $K_D$  de 0,285 nM.

La unión del mismo anticuerpo anti-PD-L1 humanizado en células 300.19 que expresan la proteína PD-L1 cinomóloga se midió usando análisis FACS. El resultado muestra que el anticuerpo anti-PD-L1 (IgG4 humana) se une a la proteína PD-L1 humana con una  $K_D$  de 1,29 nM.

20 Estos resultados muestran que el ejemplo de anticuerpo anti-PD-L1 se une con alta afinidad a la proteína PD-L1 humana, de ratón, de rata y cinomóloga.

Bloqueo de las interacciones entre PD-L1 y sus ligandos

25 Se examinó la capacidad de un ejemplo de anticuerpo anti-PD-L1 humanizado para bloquear las interacciones entre PD-L1 y ambos de sus ligandos conocidos, PD-1 y B7-1. Los resultados muestran que el anticuerpo anti-PD-L1 bloqueó la unión de PD-1 y B7-1 en células 300.19 que expresan PD-L1 humano en comparación con control de isotipo IgG4 humana y sin control de anticuerpo. El anticuerpo anti-PD-L1 bloqueó la unión a PD-1 en las células 300.19 con una  $CI_{50}$  de 0,145 nM. El mismo anticuerpo bloqueó la unión a B7-1 en las células 300.19 con una  $CI_{50}$  de 0,1 nM.

Actividad celular

30 La capacidad del ejemplo de anticuerpo anti-PD-L1 humanizado para potenciar la expresión estimulada por enterotoxina estafilocócica B (SEB) de IL-2 e IFN $\gamma$  se sometió a prueba en un ensayo *ex vivo* en sangre entera humana. Sangre entera humana diluida se incubó con el anticuerpo anti-PD-L1 en presencia o ausencia de SEB a 37 °C durante 48 horas antes medir IFN $\gamma$  e IL-2. El resultado muestra que el anticuerpo anti-PD-L1 aumentó la expresión de IFN $\gamma$  estimulada por SEB  $2,72 \pm 0,84$  veces y aumentó la expresión de IL-2  $2,39 \pm 0,96$  veces en comparación con un control de isotipo IgG4 humana (25  $\mu\text{g/ml}$  SEB;  $n = 5$  donantes).

35 Ejemplo 4: Selección de pacientes con base en estado de PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$

40 Para cada uno de varios tipos de cáncer, se sometieron a prueba muestras de varios pacientes para determinar el estado de PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ . Cada muestra se clasificó como: triple negativa para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ , única o doble positiva para estos marcadores, o triple positiva para estos marcadores. La Figura 10 muestra que en este experimento, dentro de una población de pacientes, los siguientes tipos de cáncer son con frecuencia triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ : Cáncer de pulmón (de células escamosas), cáncer de pulmón (adenocarcinoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino (de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma y cáncer de la nasofaringe. Los pacientes que tienen estos tipos de cáncer son buenos candidatos para la terapia con anticuerpos anti-PD-1 y terapias de combinación tales como las que se describen en el presente documento. La probabilidad de éxito del tratamiento se puede incrementar aún más determinando qué pacientes son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  y tratando a los pacientes triple positivos con anticuerpos anti-PD-L1 y terapias de combinación tales como las que se describen en el presente documento.

50 La Figura 11 muestra que, dentro de una población de pacientes, los siguientes tipos de cáncer son en raros casos triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ : Cáncer de páncreas y cáncer de mama ER+. Cabe anotar que incluso en cánceres que no son por lo general positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ , la probabilidad de éxito del tratamiento se puede incrementar determinando qué pacientes son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  y tratando a los pacientes triple positivos con anticuerpos anti-PD-L1 y terapias de combinación tales como las que se describen en el presente documento.

La Figura 12 muestra la proporción de pacientes con cáncer de mama que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ . Considerando el cáncer de mama en general, la proporción de pacientes triple positivos es algo baja. Sin embargo, al considerar solo el cáncer de mama IM-TN, se puede observar que un porcentaje mucho mayor de pacientes son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ . El cáncer de mama IM-TN es particularmente difícil de tratar con terapias convencionales. El descubrimiento de que el cáncer de mama IM-TN es a menudo triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  abre nuevas vías de tratamiento para este cáncer con anticuerpos anti-PD-L1 y terapias de combinación tales como las que se describen en el presente documento.

La Figura 13 muestra la proporción de pacientes con cáncer de colon que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ . Considerando el cáncer de colon en general, la proporción de pacientes triple positivos es algo baja. Sin embargo, al considerar solo el cáncer de colon con MSI (inestabilidad de microsatélites) alta, se puede observar que un porcentaje mucho mayor de pacientes son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ . Los niveles de MSI se pueden someter a ensayo usando, por ejemplo, métodos basados en PCR disponibles en el mercado.

Se sometieron a ensayo muestras de cáncer gástrico para determinar los niveles de PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  (datos no mostrados). Se encontró que en los cánceres gástricos con MSI alta o EBV+, alrededor del 49% de células fueron positivas para PD-L1, y una alta proporción de células positivas para PD-L1 fueron triple positivas para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ . Se encontró además que una proporción de células positivas para PD-L1 y células positivas para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  también eran positivas para PIK3CA. Este hallazgo sugiere que estos tipos de cáncer se pueden tratar con un anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico que se dirige a PIK3.

Se sometieron a prueba Muestras CRC con MSI alta para determinar una combinación de marcadores (datos no mostrados). Se encontró que en las muestras de CRC con MSI alta, una alta proporción de muestras positivas para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  son también positivas para LAG-3, PD-1 (también conocida como PDCD1), RNF43 y BRAF. Este hallazgo sugiere que estos tipos de cáncer se pueden tratar con un anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico que se dirige a uno o más de LAG-3, PD-1, RNF43 y BRAF.

Se sometieron a prueba cánceres de pulmón de células escamosas para determinar una combinación de marcadores (datos no mostrados). Se encontró que en las muestras de cáncer de pulmón de células escamosas, una alta proporción de muestras positivas para PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  también son positivas para LAG-3. Este hallazgo sugiere que estos tipos de cáncer se pueden tratar con un anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con agentes terapéuticos que se dirigen a LAG-3, por ejemplo, un anticuerpo LAG-3.

Se sometieron a prueba cánceres de tiroides papilar para determinar una combinación de marcadores, incluyendo la mutación V600E BRAF (datos no mostrados). Se encontró que una alta proporción de muestras de cáncer de tiroides que son positivas para PD-L1 también son positivas para V600E BRAF. Este hallazgo sugiere que estos tipos de cáncer se pueden tratar con un anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico que se dirige a BRAF.

#### Ejemplo 5: Selección de pacientes con base en estado PD-L1

Para permitir un amplio examen de indicaciones de cáncer para las terapias basadas en PD-1/PD-L1, se evaluó la expresión de PD-L1 a nivel de proteína y a nivel de ARNm en cánceres humanos, incluyendo el cáncer de pulmón y los tumores hepáticos.

Se evaluó la expresión de PD-L1 a nivel de proteína en un conjunto de tumores embebidos en parafina, fijados en formalina de adenocarcinoma (ACA) de pulmón no microcítico (NSCLC), carcinoma de células escamosas (SCC) NSCLC y carcinoma hepatocelular (HCC) mediante inmunohistoquímica (IHC). La expresión de PD-L1 se calificó semicuantitativamente mediante una metodología histo-score manual (H-score) con base en la intensidad de tinción y el porcentaje de células tumorales positivas. En nuestro análisis IHC, la positividad a PD-L1 (PD-L1+) se definió como una calificación  $H \geq 20$ . Al mismo tiempo, los datos de expresión de PD-L1 a nivel de ARNm se examinaron a partir del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) en estas mismas indicaciones (ACA NSCLC 503, SCC NSCLC 489 y DCC NSCLC 191) y se analizaron comparando la expresión en tejidos normales equivalentes del TCGA.

Mediante análisis RNAseq, los datos se calcularon como  $\log_2(RPKM+0,1)$  después de la normalización RSEM, usando productos en desarrollo OmicSoft RNASeq en indicaciones tumorales del TCGA. La expresión de PD-L1 es elevada en ACA y CCC NSCLC en comparación con HCC. Superponiendo las distribuciones y comparando los niveles de expresión en todas las indicaciones en TCGA, clasificamos los perfiles de sobreexpresión de PD-L1 y encontramos que la cohorte HCC de TCGA tiene niveles de PD-L1 en ARNm mucho más reducidos, con un nivel promedio de -0,8 en comparación con 1,3 para ACA y 1,5 para SCC, lo que representa un cambio de más de 2 veces en el nivel de expresión promedio. Con RNAseq, nuestro análisis define 50% de adenocarcinoma NSCLC, 54% de carcinoma de células escamosas NSCLC y 6% de HCC como altos expresadores de PD-L1.

La expresión de PD-L1 a nivel de proteína en células tumorales se midió en 45 muestras de adenocarcinoma de pulmón (ACA), 47 muestras de carcinoma de pulmón de células escamosas (SCC) y 36 muestras de carcinoma hepatocelular (HCC). 16/45 de muestras (35,6%) de ACA de pulmón, 21/47 de muestras (44,7%) de SCC de pulmón fueron positivas para PD-L1. En contraste, la positividad a PD-L1 se observó en solo 2/36 (5,6%) muestras de HCC.

En resumen, mediante el análisis de IHC y RNAseq en conjuntos de muestras grandes e independientes de HCC y NSCLC humano encontramos que la expresión de PD-L1 es más enriquecida en NSCLC que en HCC. Dentro de NSCLC, hay hallazgos comparables entre adenocarcinoma y carcinomas de células escamosas. Es importante destacar que, entre el gran número de muestras (128 para IHC y 1183 para RNAseq) en las 3 indicaciones, se observa muy buena concordancia entre los análisis basados en proteína y los análisis basados en ARNm. Por consiguiente, nuestro hallazgo establece la base para un proceso de data mining a gran escala basado en ARNm en TCGA para indicaciones y segmentos de pacientes posiblemente enriquecidos para respuestas a terapias inmunitarias basadas en PD-1/PD-L1.

#### Ejemplo 6: Efectos de agentes dirigidos en la modulación de PD-L1

Este ejemplo evalúa los efectos de los agentes terapéuticos dirigidos (por ejemplo, un inhibidor de cMET, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BRAF y un inhibidor de ALK) en la modulación de PD-L1 (CD274). El compuesto A17 se puede preparar como se describe en el Ejemplo 21 de la Patente de Estados Unidos No. 8,420,645. Los siguientes compuestos: Compuesto A18 (ruxolitinib fosfato), Compuesto A23 (ceritinib), Compuesto A34 (binimetinib) y Compuesto A29 (encorafenib) pueden ser adquiridos a través de Novartis AG, Basilea, Suiza. Agentes terapéuticos seleccionados fueron examinados mediante PCR en tiempo real y citometría de flujo para identificar niveles de PD-L1. Se observó una inhibición significativa de PD-L1 en células tumorales por el Compuesto A17, el Compuesto A18, el Compuesto A34, el Compuesto A29 y el Compuesto A23.

#### Regulación negativa de la proteína PD-L1 por el Compuesto A17 en células de cáncer de pulmón no microcítico

Se analizó la expresión de PD-L1 (CD274) en líneas de células cancerosas tratadas con el Compuesto A17. Las células se obtuvieron de ATCC y se cultivaron *in vitro* siguiendo las instrucciones de ATCC. Las líneas celulares usadas fueron caracterizadas previamente por el Proyecto Enciclopedia Líneas de Células Cancerosas (<http://www.broadinstitute.org/ccle/home>).

Se trataron células sembradas en placas de cultivo de seis pozos con el Compuesto A17 en diferentes concentraciones (10 nM, 100 nM y 1.000 nM) durante 24, 48 y 72 horas. Se usó una cantidad igual de vehículo (DMSO) como control. Las células se lavaron con PBS y luego se recolectaron usando un raspador de células.

Para cada reacción, se tiñeron  $0,5 \times 10^6$  células con 20 µL de anticuerpo PD-L1-PE monoclonal anti-humano, clon M1H1 (BD) durante 30-60 minutos a 4 °C. Las células se lavaron dos veces y se adquirieron datos usando el software Canto II con FACSDiva (BD Bioscience). Se realizó el análisis de datos usando el software FlowJo (Tree Star). La intensidad media de fluorescencia (MFI) se determinó mediante separación en células individuales. Se usaron células no teñidas como control de separación.

El tratamiento *in vitro* de células EBC-1 (cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) con amplificación cMET) con el Compuesto A17 produjo una regulación negativa significativa de la expresión superficial de PD-L1, según se observó mediante citometría de flujo (Figura 14). Los resultados presentados en el presente documento sugieren que el Compuesto 17 funciona como un inhibidor de PD-L1/PD-1.

El Compuesto A17, el Compuesto A34, el Compuesto A18, el Compuesto A29 y el Compuesto A23 regulan negativamente PD-L1 (ARNm).

Se llevaron a cabo ensayos PCR TaqMan RT para detectar cambios en los niveles de expresión de PD-L1 (CD274) en líneas celulares y xenoinjertos de tumores. Se aisló ARNm de sedimentos celulares congelados o fragmentos de tumor usando el kit Qiagen RNeasy Mini Kit. ARN aislado se congeló a -80 °C. Se verificó la calidad del ARN y el ARN se cuantificó usando 2100 Agilent Bioanalyzer y siguiendo el protocolo para el Kit Agilent RNA 6000 Nano Kit. Se preparó ADNc usando un Kit ARN a ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems).

Se efectuaron reacciones PCR en tiempo en el volumen total 20 µL, incluyendo 10 µL de mezcla maestra Universal PCR (Applied Biosystems), 1 µL del grupo de sondas/cebadores de PD-L1 humano (CD274) (Applied Biosystems), y 8 µL de ADNc. Cada muestra se realizó por triplicado. La cantidad de ADNc producida a partir de 25-50 ng de ARN en la reacción de transcripción inversa se usó en cada reacción PCR. Debido a la diferencia en los niveles de ARNm entre PD-L1 y GAPDH, las dos reacciones PCR en tiempo real se realizaron en tubos separados usando la misma cantidad de ADNc. La reacción PCR en tiempo real se llevó a cabo en el ciclo térmico C1000 (BioRad) con el programa de ciclos de la siguiente manera: una incubación de 10 minutos a 95 °C, seguida de 40 ciclos a 95 °C durante 15 segundos y 60 °C durante 1 minuto. Una vez finalizó la reacción, Ct promedio de PD-L1 se normalizó con respecto al valor Ct de la reacción de referencia GAPDH. Luego, cada valor logarítmico normalizado se convirtió a un valor lineal.

Se observó inhibición de la expresión de PD-L1 (ARNm) por el Compuesto A17 en un xenoinjerto de tumor Hs.746.T (célula de cáncer gástrico con mutación y amplificación cMET) (Figura 16). Se observó inhibición de PD-L1 (ARNm) por el Compuesto A23 en H3122 (cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) con translocación de ALK) *in vitro* (Figura 17). Se observó regulación negativa de PD-L1 (ARNm) por el Compuesto A19 y el Compuesto A34 en modelos de xenoinjerto de tumores con LOXIMV1 (melanoma mutante BRAF, Figura 18) y HEYA8 (cáncer de ovario mutante KRAF, Figura 19), respectivamente. Se observó regulación negativa de PD-L1 (ARNm) por el Compuesto A18 en



modelos de xenoinjerto de tumores con UKE-1 (línea de neoplasma mieloproliferativo (MPN) con mutación JAK2V617F, Figura 19).

Los resultados presentados en este documento demuestran un papel del Compuesto A17, el Compuesto A34, el Compuesto A18, el Compuesto A29 y el Compuesto A23 en la regulación de las moléculas de punto de control inmunitario sobre el cáncer. La inhibición observada de la expresión de PD-L1 por estos agentes sugiere que estos agentes dirigidos pueden tener actividades inmuno-moduladoras, además de sus efectos en la señalización del cáncer. Por lo tanto, los resultados presentados en el presente documento sugieren que la administración de agentes dirigidos con inhibidores de puntos de control inmunitario tales como PD-1, PD-L1, LAG-3 y/o TIM-3 logrará una inversión más potente de la supresión inmunitaria mediada por puntos de control inmunitario.

#### Ejemplo 7: Reacción de linfocitos mixtos con células dendríticas derivadas de monocitos y células T CD4+ alogénicas

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de capas leucoplaquetarias mediante procedimientos estándar usando un gradiente de Ficoll. La fracción de monocitos CD14+ de las PBMC se aisló mediante selección negativa usando el kit de enriquecimiento de monocitos EasySep de StemCell siguiendo las instrucciones del proveedor. Con el fin de diferenciar los monocitos en las células dendríticas (DC), los medios se complementaron con 100 ng/ml de GM-CSF humano (BTP30538 producido en Novartis o vendido comercialmente por R&D) y 80ng/ml de IL4 humana (BTP30884 producida en Novartis) y las células se incubaron durante 7 días a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5%. En el día 7 de los cultivos de DC derivadas de monocitos, los linfocitos T CD4+ fueron enriquecidos a partir de PBMC derivadas de una capa leucocitaria obtenida de un donante diferente (*es decir*, alogénicas). La fracción de células T CD4 + se aisló mediante selección negativa usando el kit de enriquecimiento de células T CD4+ EasySep de StemCell de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Luego, las DC y las células T CD4 + alogénicas enriquecidas se sembraron en placas de 96 pozos de fondo en U a una relación de 1:10<sup>4</sup> DC y 10<sup>5</sup> células T CD4/pocillo en presencia de los anticuerpos indicados y por triplicado. Los anticuerpos sometidos a prueba incluyen una lisozima anti-pollo de control de IgG4 humana (ACE14834). Luego, los co-cultivos se incubaron durante 5 días a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%. El día 5, se recolectaron 100 µl del sobrenadante y se almacenaron a -20 ° C para el análisis de citoquinas subsiguiente. Se calcularon los índices de estimulación (SI) para proliferación y liberación de IFN $\gamma$  en cada experimento y para cada concentración de anticuerpos sometida a prueba dividiendo el valor medio de cada lectura medida para los anticuerpos de prueba por el valor medio medido para el anticuerpo de control de lisozima anti-pollo de IgG4 humana ACE14834. Se midieron los sobrenadantes del co-cultivo e IFN $\gamma$  mediante ELISA estándar usando kits de ELISA disponibles comercialmente.

Anticuerpos anti-PD-L1 de ejemplo mostraron un pronunciado efecto en los niveles de IFN $\gamma$  detectable en los sobrenadantes recolectados en el día 5 del cocultivo. Como se muestra en la Figura 21, el tratamiento con anticuerpos produjo un aumento en la liberación de IFN $\gamma$  dependiente de dosis en un factor promedio de ~4-7 veces los niveles observados en un anticuerpo de control de isotipo a dosis que oscilaron entre 0,04 µg/ml y 20 µg/ml.

#### Ejemplo 8: Ensayo de estimulación de células T con superantígeno

Se aislaron PBMC a partir de capas leucoplaquetarias mediante procedimientos estándar usando un gradiente de Ficoll y se resuspendieron a 2x10<sup>6</sup> células/ml en medio de cultivo de células T. Se agregaron 200.000 células/pocillo a una placa de 96 pozos de fondo redondo. Luego se agregó SEB (enterotoxina estafilocócica B) y luego se añadió a una concentración final de 1 ng/ml. Se agregaron anticuerpos de prueba o control de isotipo de IgG4 humana a una concentración final de 25 µg/mL y la placa se incubó a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% durante 4 días. Los sobrenadantes se recolectaron para medir la citoquina IL-2 mediante MSD siguiendo el protocolo del fabricante. Se muestran los datos de 5 donantes humanos.

Como se muestra en la Figura 22, anticuerpos anti-PD-L1 de ejemplo potenciaron la secreción de IL-1 inducida por SEB por células T en comparación con el control de isotipo Ab en todos los donantes, con una estimulación de 4,4 ± 2,0 (n = 5) veces promedio. Anticuerpos anti-PD-1 se usaron como control positivo en este ensayo y mostraron un efecto similar a los anticuerpos anti-PD-L1.

#### Ejemplo 9: Unión de anticuerpos anti-PD-L1 inter-especies según evaluación mediante Biacore

Un anticuerpo específico Fab anti-humano se inmovilizó sobre un chip CM5 (GE Cat: 28-9583-25). La inmovilización se realizó a 25 °C usando una velocidad de flujo de 10 µl/min. El IgG se diluyó en 2.5µg/ml, tiempo de captura durante 30 seg, a una velocidad de flujo de 10µl/min. La prueba de anticuerpo fue capturada en las celdas de flujo FC2, FC3 y FC4. PD-L1 (de rata, humano, ratón o cinomólogo) tuvo una concentración inicial de 100 nM, dilución doble: 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56 y 0 nM. Cinética/afinidad de Biacore Wizards: tiempo de asociación 120 seg, disociación 600 seg. (Tampón de corrida 0,25mg/ml HBS-EP + BSA, tampón de regeneración: 10 mM glicina HCl pH 2,1). Los análisis de datos se realizaron usando el software Biacore T-100 Evaluation versión 2, ajuste de 1:1. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

**Tabla 8.** Afinidades de unión de anticuerpos anti-PD-L1 a PD-L1 de ejemplo medidos mediante Biacore

<b>Especies</b>	<b>BAP058-hum13</b>	<b>BAP058-hum11</b>	<b>BAP058-hum04</b>
<b>PD-L1 de humano</b>	0,137 ± 0,035 nM	0,931 ± 0,477 nM	2,14 ± 0,289 nM
<b>PD-L1 de mono</b>	0,431 ± 0,289 nM	0,735 ± 0,126 nM	0,369 ± 0,175 nM
<b>PD-L1 de ratón</b>	0,040 ± 0,007 nM	0,075 ± 0,031 nM	77,4 ± 18,5 nM
<b>PD-L1 de rata</b>	0,431 ± 0,451 nM	1,36 ± 2,02 nM	6,14 ± 8,12 nM

## EQUIVALENCIAS

- 5 Aunque se han discutido realizaciones específicas de la presente invención, la especificación anteriormente presentada es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de la presente especificación y las reivindicaciones a continuación. El alcance completo de la invención se debe determinar con base en las reivindicaciones, junto con su alcance completo de equivalentes, y la especificación, junto con tales variaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Una molécula de anticuerpo capaz de unirse al ligando humano de muerte programada 1 (PD-L1), que comprende:  
una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:78; y  
una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82.
- 5 2. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende:  
una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos elegida de SEQ ID NO: 80 o SEQ ID NO: 247; y/o  
una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84.
3. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende:  
10 (a) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 247 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84; o  
(b) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84.
4. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1, que es Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv o un fragmento Fv de cadena sencilla (scFv); o comprende  
15 una región constante de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4; y/o  
una región constante de cadena ligera de kappa o lambda.
5. El anticuerpo de la reivindicación 4, que comprende:  
(a) una región constante de cadena pesada de IgG4 humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 o 190 que tiene una mutación en la posición 228 de la región constante de cadena pesada de IgG4 humana de acuerdo con la numeración EU, y una región constante de cadena ligera kappa;  
20 (b) una región constante de cadena pesada de IgG4 humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 o 190 que tiene una mutación de Serina a Prolina en la posición 228 de la región constante de cadena pesada de IgG4 humana de acuerdo con la numeración EU, y una región constante de cadena ligera kappa;  
(c) una región constante de cadena pesada de IgG1 humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 192 que tiene una mutación de Asparagina a Alanina en la posición 297 de la región constante de cadena pesada de IgG1 humana de acuerdo con la numeración EU, y una región constante de cadena ligera kappa;  
25 (d) una región constante de cadena pesada de IgG1 humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 193 que tiene una mutación de Aspartato a Alanina en la posición 265 y una mutación de Prolina a Alanina en la posición 329 de la región constante de cadena pesada de IgG1 humana de acuerdo con la numeración EU y una  
30 región constante de cadena ligera kappa; o  
(e) una región constante de cadena pesada de IgG1 humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 194 que tiene una mutación de Leucina a Alanina en la posición 234 y una mutación de Leucina a Alanina en la posición 235 de la región constante de cadena pesada de IgG1 humana de acuerdo con la numeración EU y una región constante de cadena ligera kappa.
- 35 6. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicha molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífica o una molécula de anticuerpo biespecífica.
7. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicha molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo biespecífica que tiene una primera especificidad de unión por PD-L1 y una segunda especificidad de unión por TIM-3, LAG-3, CEACAM (opcionalmente CEACAM -1 y/o CEACAM-5), PD-1 o PD-L2; o en  
40 la que dicha molécula de anticuerpo comprende un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, opcionalmente un medio anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de un medio anticuerpo.
8. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo, excipiente o estabilizador farmacéuticamente aceptable.
9. Un ácido nucleico que codifica la VH y la VL de la molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7.  
45
10. Un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 104-123, 205-214 o 245-246.

11. El ácido nucleico de la reivindicación 9 o 10, que comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica un VH, en el que dicha secuencia de nucleótidos comprende SEQ ID NO: 79 o es al menos 85% idéntica a SEQ ID NO: 79; y/o
- 5 una secuencia de nucleótidos que codifica una VL, en la que dicha secuencia de nucleótidos comprende la SEQ ID NO: 83 o es al menos 85 % idéntica a la SEQ ID NO: 83.
12. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 9-11, que comprende además:
- una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada, en la que dicha secuencia de nucleótidos comprende la SEQ ID NO: 81 o es al menos un 85 % idéntica a la SEQ ID NO: 81; y/o
- 10 una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena ligera, en la que dicha secuencia de nucleótidos comprende SEQ ID NO: 85 o es al menos 85% idéntica a SEQ ID NO: 85.
13. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 9-12.
14. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 9-12.
15. Un método para producir una molécula de anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de la misma, que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 14 bajo condiciones adecuadas para la expresión génica.
- 15 16. Un método *in vitro* para detectar PD-L1 en una muestra biológica, que comprende (i) poner en contacto la muestra (y opcionalmente, una muestra de referencia) con una molécula de anticuerpo aislada de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 bajo condiciones que permitan que se produzca la interacción de la molécula de anticuerpo y el polipéptido, y (ii) detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo y la muestra (y opcionalmente, la muestra de referencia).
- 20 17. Una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una composición farmacéutica de la reivindicación 8, para uso en un método para tratar un cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto.
18. La molécula de anticuerpo, o composición farmacéutica, para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en la que el sujeto tiene, o se identifica que tiene, uno o más de:
- (a) un cáncer que expresa PD-L1;
- 25 (b) un cáncer que es positivo para uno, dos o todos los PD-L1, CD8, IFN- $\gamma$ ;
- (c) un cáncer que es triplemente positivo para PD-L1, CD8 e IFN- $\gamma$ ; o
- (d) un cáncer que es positivo para linfocitos infiltrantes de tumores (TIL).
19. La molécula de anticuerpo, o composición farmacéutica, para uso de acuerdo con la reivindicación 17 o la reivindicación 18, en la que la molécula de anticuerpo o composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, o a una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg/kg, en la que la molécula de anticuerpo o la composición farmacéutica se administran opcionalmente de una vez a la semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas.
- 30

Cadena pesada (IgG1 murino)

FWH1	CDRH1	FWH2	CDRH2
QVHLQQPGAE	LVKPGASVKL	SCKAS <b><u>GYTFT</u></b>	<b><u>SYWMY</u></b> WVKQG
		PGRGLEWIGR	I <b><u>DPNSG</u></b> STKY
FWH3	CDRH3	FWH4	
NEKFKNKATL	TVDKSSSTAY	QGLSSLTSED	SAVYYCARD <b><u>Y</u></b>
			<b><u>RKGLYAMDY</u></b> W
			GQGTSVTVSS

Cadena Ligera (murino)

FWL1	CDRL1	FWL2	CDRL2
DIVMTQSHKF	MSTSVGDRVS	ITCKA <b><u>SQDVG</u></b>	<b><u>TAVAWY</u></b> QQKP
		GQSPKLLIYW	<b><u>ASTRHT</u></b> GVDP
FWL3	CDRL3	FWL4	
RFTGSGSGTD	FTLTISNVQS	EDLADYFCQ <b><u>Q</u></b>	<b><u>YNSYPL</u></b> TFGA
			GSKLELK

## FIGURA 1

Cadena pesada

GL	QVQLQQPGAE	LVKPGASVKL	SCKAS <b><u>GYTFT</u></b>	<b><u>SYWMH</u></b> WVKQR	PGRGLEWIGR	I <b><u>DPNSG</u></b> GTKY
Mu mAb	--H-----	-----	-----	---- <b><u>Y</u></b> ----	G-----	----- <b><u>S</u></b> ----
GL	NEKFKSKATL	TVDKPSSTAY	QGLSSLTSED	SAVYYCAR		
Mu mAb	----- <b><u>N</u></b> ----	----S-----	-----	-----	<b><u>DY</u></b>	<b><u>RKGLYAMDY</u></b> W
						GQGTSVTVSS

Cadena Ligera

GL	DIVMTQSHKF	MSTSVGDRVS	ITCKA <b><u>SQDVG</u></b>	<b><u>TAVAWY</u></b> QQKP	GQSPKLLIYW	<b><u>ASTRHT</u></b> GVDP
Mu mAb	-----	-----	-----	-----	-----	-----
GL	RFTGSGSGTD	FTLTISNVQS	EDLADYFCQ <b><u>Q</u></b>	<b><u>YSSYPL</u></b> TFGA	GSKLELK	
Mu mAb	-----	-----	-----	<b><u>N</u></b> -----	-----	

## FIGURA 2

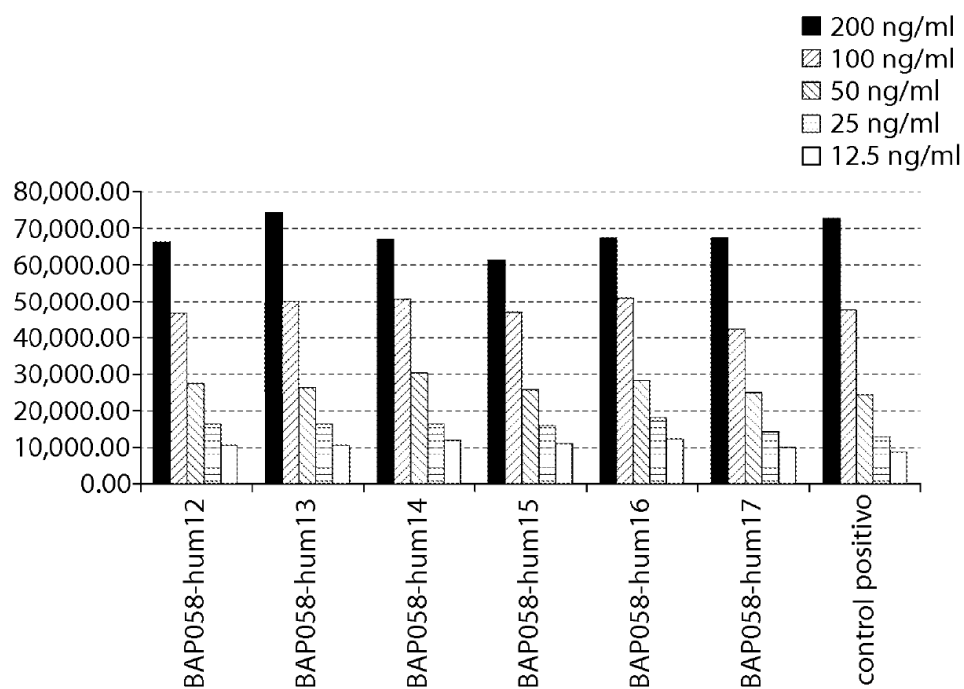
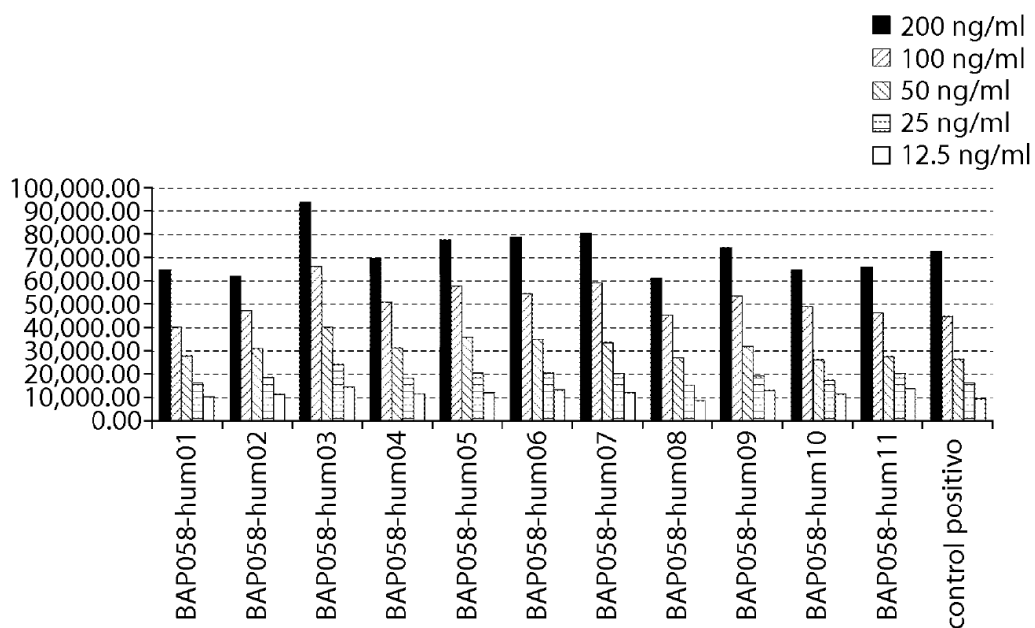


FIGURA 3

Clon No.	Concentración µg/mL	Secuencia					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
		9 única HC			9 única LC		
1	22.0	a	a	a	c	c	c
2	21.2	a	a	a	d	c	d
3	16.8	c	a	b	a	c	e
4	30.5	b	a'	c	a	c	b
5	30.3	c	c	d	a	c	b
6	31.3	b	b	b	a	c	b
7	25.2	a	c	a	e	c	f
8	1.4	b	d	d	b	a	a
9	30.6	b	b	b	c	c	c
10	0.5	d	e	b	b	a	a
11	18.6	c	a	b	b	a	a
12	21.5	b	a'	c	d	a	b
13	47.6	c	d	e	f	c	g
14	33.5	a	a	a	a	a	a
15	20.1	b	b	b	a	a	a
16	31.7	a	c	a	a	a	a
17	44.7	b	d	d	a	a	a

FIGURA 4

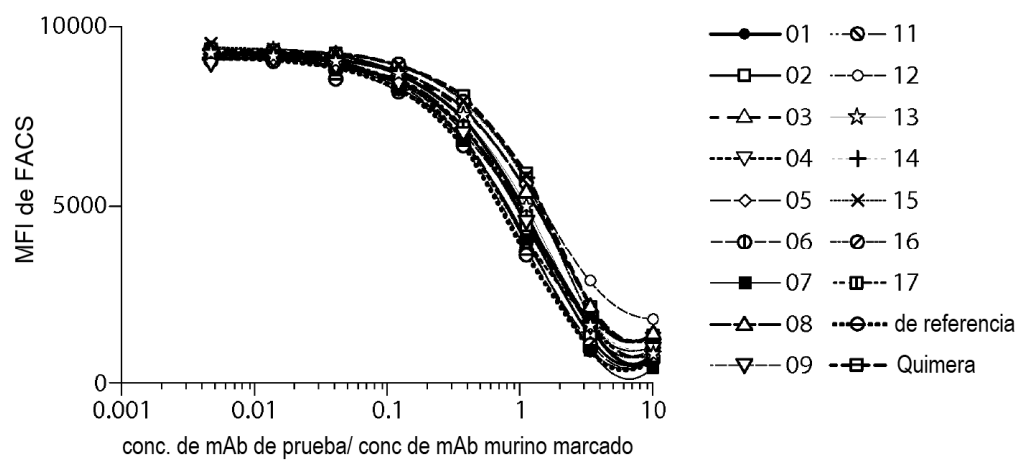


FIGURA 5



Clon No.	Conc. µg/mL	Secuencia						Rango	Unión Comp.
		HC			LC				
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3		
		9 única HC			9 única LC				
1	22.0	a	a	a	c	c	c	17	2.56
2	21.2	a	a	a	d	c	d	17	2.14
3	16.8	c	a	b	a	c	e	1	1.87
4	30.5	b	a'	c	a	c	b	3	1.13
5	30.3	c	c	d	a	c	b	2	1.71
6	31.3	b	b	b	a	c	b	2	1.39
7	25.2	a	c	a	e	c	f	2	1.8
8	1.4	b	d	d	b	a	a	17	3.38
9	30.6	b	b	b	c	c	c	3	1.96
10	0.5	d	e	b	b	a	a	4	n.b.
11	18.6	c	a	b	b	a	a	4	1.3
12	21.5	b	a'	c	d	a	b	4	2.27
13	47.6	c	d	e	f	c	g	2	2.91
14	33.5	a	a	a	a	a	a	4	4.59
15	20.1	b	b	b	a	a	a	17	4.64
16	31.7	a	c	a	a	a	a	4	2.47
17	44.7	b	d	d	a	a	a	4	2.16

FIGURA 6

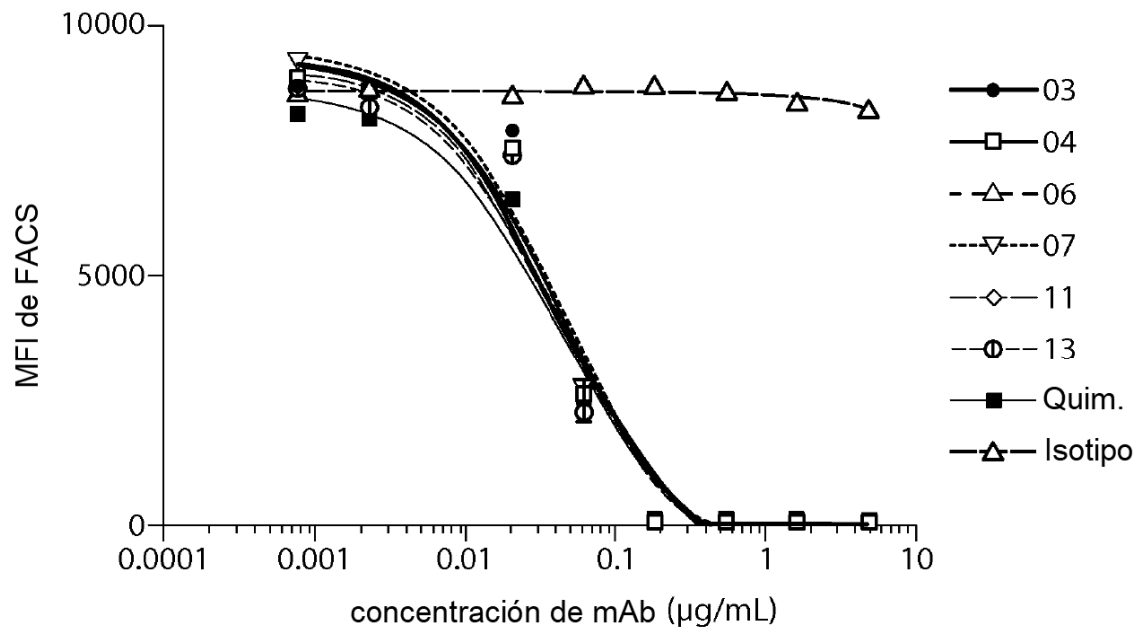


FIGURA 7

	10	20	30	40	50	60
<b>BAP-chi HC</b>	.... .... .... .... .... .... .... .... .... .... .... ....					
	EVQLVQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWYMWVKQGPGRGLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum01-HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYMWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum02-HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYMWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum14-HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYMWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum06-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYMWIRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum09-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYMWIRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum15-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYMWIRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum03-HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYMWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum11-HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYMWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum04-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYMWVRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum12-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYMWVRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum07-HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYMWIRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum16-HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYMWIRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum08-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYMWVRQARGQRLWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum17-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYMWVRQARGQRLWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum05-HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYMWIRQSPSRGLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum10-HC	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGYTFTSYWYMWVRQAPGKGLEWVSRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum13-HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYMWIRQARGQRLWIGRIDPNSGSTKY					

	70	80	90	100	110	
<b>BAP-chi HC</b>	.... .... .... .... .... .... .... .... .... .... .... ....					
	NEKFKNKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum01-HC	NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum02-HC	NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum14-HC	NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum06-HC	NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum09-HC	NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum15-HC	NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum03-HC	NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum11-HC	NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum04-HC	NEKFKNRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum12-HC	NEKFKNRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum07-HC	NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum16-HC	NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum08-HC	NEKFKNRFTISKDTSKNQVVL TMTNMDPVD TATYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum17-HC	NEKFKNRFTISKDTSKNQVVL TMTNMDPVD TATYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum05-HC	NEKFKNRFTISKDTSKNQVVL TMTNMDPVD TATYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum10-HC	NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum13-HC	NEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					

FIGURA 8A

	10	20	30	40	50	60
<b>BAP-chi HC</b>	..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... .....					
	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMIYWKQGPGRGLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum01-HC	Q...V....VK.....V.....R.AT.Q....M.....					
BAP058-hum02-HC	Q...V....VK.....V.....R.AT.Q....M.....					
BAP058-hum14-HC	Q...V....VK.....V.....R.AT.Q....M.....					
BAP058-hum06-HC	....V....VK...E.LRI...G.....IR.P..K.....					
BAP058-hum09-HC	....V....VK...E.LRI...G.....IR.P..K.....					
BAP058-hum15-HC	....V....VK...E.LRI...G.....IR.P..K.....					
BAP058-hum03-HC	....V....VK...T..I..V.....R.AT.Q....M.....					
BAP058-hum11-HC	....V....VK...T..I..V.....R.AT.Q....M.....					
BAP058-hum04-HC	....V....VK...E.LRI...G.....R.A..Q....M.....					
BAP058-hum12-HC	....V....VK...E.LRI...G.....R.A..Q....M.....					
BAP058-hum07-HC	Q...V....VK.....V.....IR.S.S....L.....					
BAP058-hum16-HC	Q...V....VK.....V.....IR.S.S....L.....					
BAP058-hum08-HC	....V....VK...E.LRI...G.....R.AR.QR.....					
BAP058-hum17-HC	....V....VK...E.LRI...G.....R.AR.QR.....					
BAP058-hum05-HC	....V....VK...T..I..V.....IR.S.S....L.....					
BAP058-hum10-HC	QIT.KE..PT....TQTLT.T.TF.....R.A..K....VS.....					
BAP058-hum13-HC	....V....VK...T..I..V.....R.AR.QR.....					

	70	80	90	100	110	
<b>BAP-chi HC</b>	..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... .....					
	NEKFKNKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG					
BAP058-hum01-HC	.....RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....					
BAP058-hum02-HC	.....RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....					
BAP058-hum14-HC	.....RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....					
BAP058-hum06-HC	.....RV.I.A...T....E....R...T.....					
BAP058-hum09-HC	.....RV.I.A...T....E....R...T.....					
BAP058-hum15-HC	.....RV.I.A...T....E....R...T.....					
BAP058-hum03-HC	.....RV.I.A...T....E....R...T.....					
BAP058-hum11-HC	.....RV.I.A...T....E....R...T.....					
BAP058-hum04-HC	.....RV.IS..T.KNQFSLK...V.AA.T.....					
BAP058-hum12-HC	.....RV.IS..T.KNQFSLK...V.AA.T.....					
BAP058-hum07-HC	.....RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....					
BAP058-hum16-HC	.....RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....					
BAP058-hum08-HC	.....RL.ISK.T.KNQVVLMTNMDPV.T.T.....					
BAP058-hum17-HC	.....RL.ISK.T.KNQVVLMTNMDPV.T.T.....					
BAP058-hum05-HC	.....RL.ISK.T.KNQVVLMTNMDPV.T.T.....					
BAP058-hum10-HC	.....RV.I.A...T....E....R...T.....					
BAP058-hum13-HC	.....RF.ISR.N.KN..LYL.MN..RA..T.....					

FIGURA 8B

	10	20	30	40	50	60
<b>BAP-chi LC</b>	..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... .....					
BAP058-hum14-LC	DIMMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVDP					
BAP058-hum15-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum16-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum17-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum04-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum05-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum06-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum08-LC	DVVMTQSPPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum10-LC	DVVMTQSPPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum11-LC	DVVMTQSPPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum01-LC	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPA					
BAP058-hum09-LC	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPA					
BAP058-hum02-LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum03-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVDP					
BAP058-hum07-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPP					
BAP058-hum13-LC	AIQLTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum12-LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					
	70	80	90	100		
<b>BAP-chi LC</b>	..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..					
BAP058-hum14-LC	RFTSGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum15-LC	RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum16-LC	RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum17-LC	RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum04-LC	RFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum05-LC	RFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum06-LC	RFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum08-LC	RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum10-LC	RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum11-LC	RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum09-LC	RFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum02-LC	RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum03-LC	RFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum07-LC	RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum13-LC	RFSGSGSGTDFTFTISLQAEADAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					
BAP058-hum12-LC	RFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK					

FIGURA 9A

	70	80	90	100
<b>BAP-chi LC</b>	.... .... .... .... .... .... .... .... .... ....	.... .... .... .... .... .... .... .... .... ....	.... .... .... .... .... .... .... .... .... ....	.... .... .... .... .... .... .... .... .... ....
	RFTGSGSGTDFTTLTITISNVQSEDLAYFCQYNSYPLTFGQGTKV	EIK		
BAP058-hum14-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum15-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum16-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum17-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum04-LC	..S.....F.....SL.P.I.T.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum05-LC	..S.....F.....SL.P.I.T.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum06-LC	..S.....F.....SL.P.I.T.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum08-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum10-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum11-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum01-LC	..S.....E.....SL.F.V.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum09-LC	..S.....E.....SL.F.V.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum02-LC	..S.....SL.P.F.T.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum03-LC	..S.....K.R.EA.VGV.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum07-LC	..S.....Y.....N.IE.A.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum13-LC	..S.....F.....SLEA.A.T.Y.	.....	.....	.....
BAP058-hum12-LC	..S.....F.....SL.P.I.T.Y.	.....	.....	.....

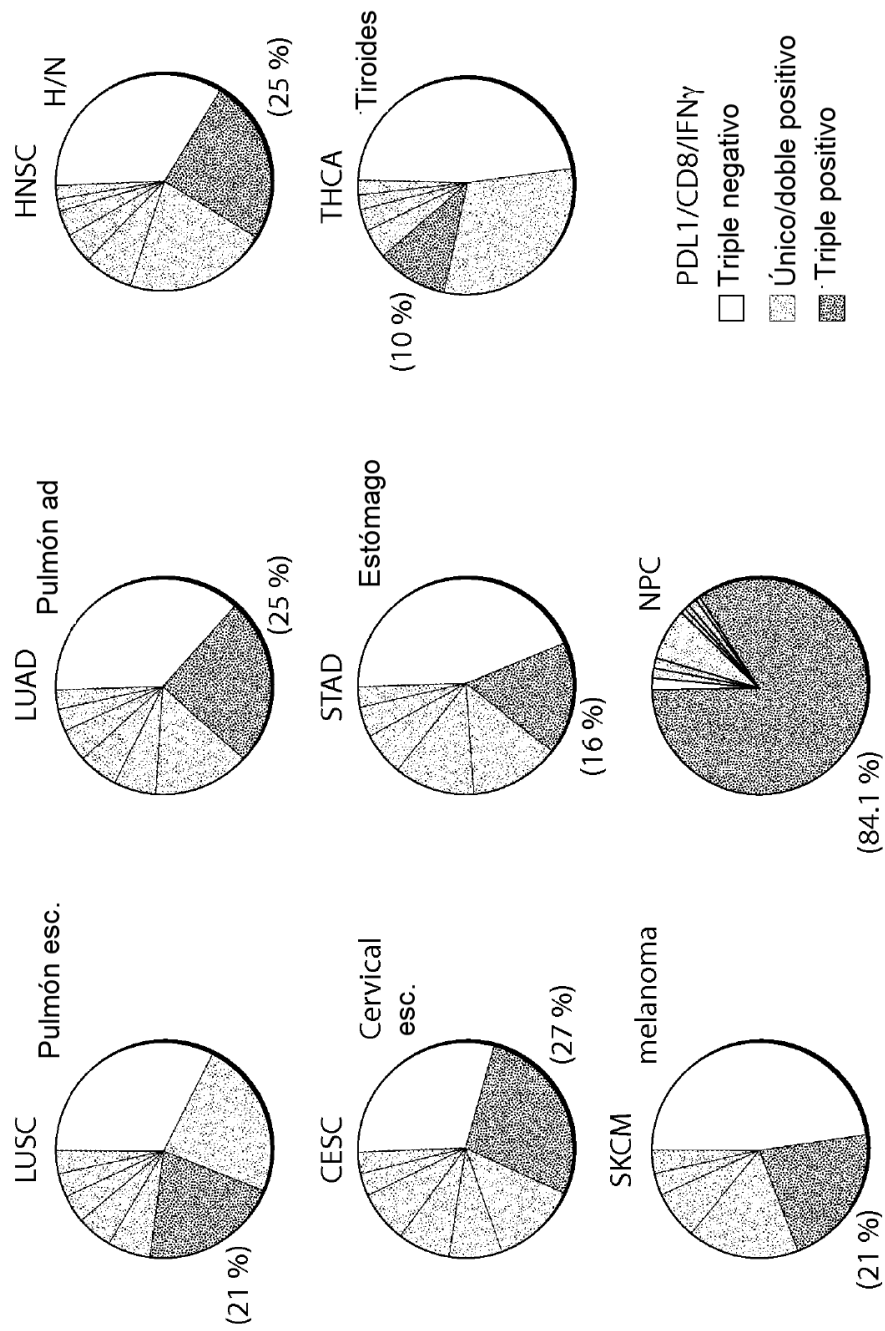


FIGURA 10

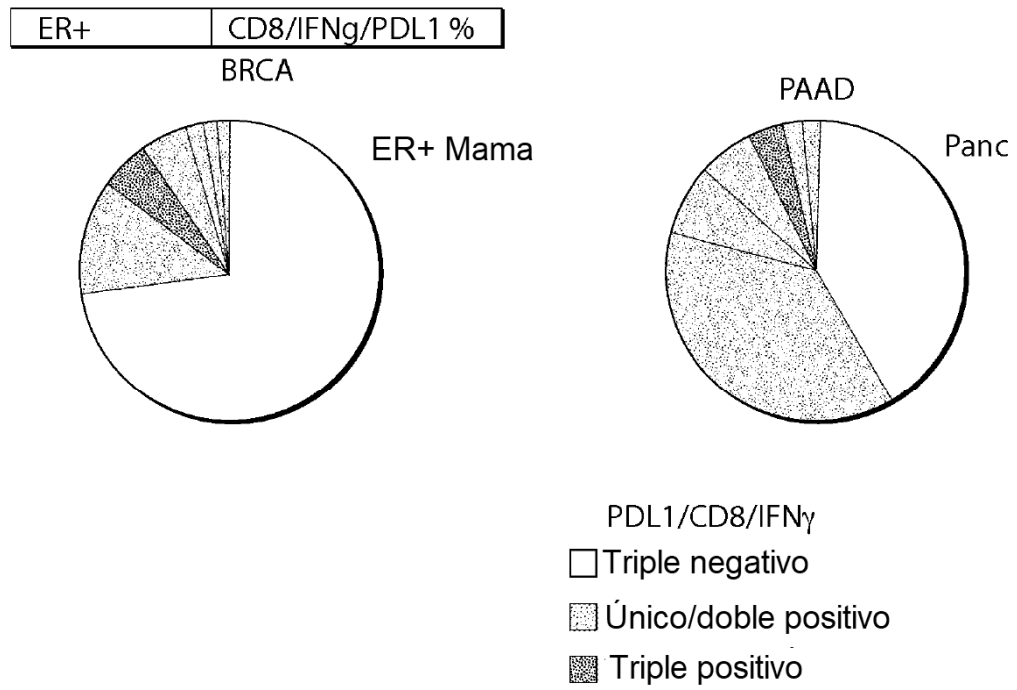


FIGURA 11



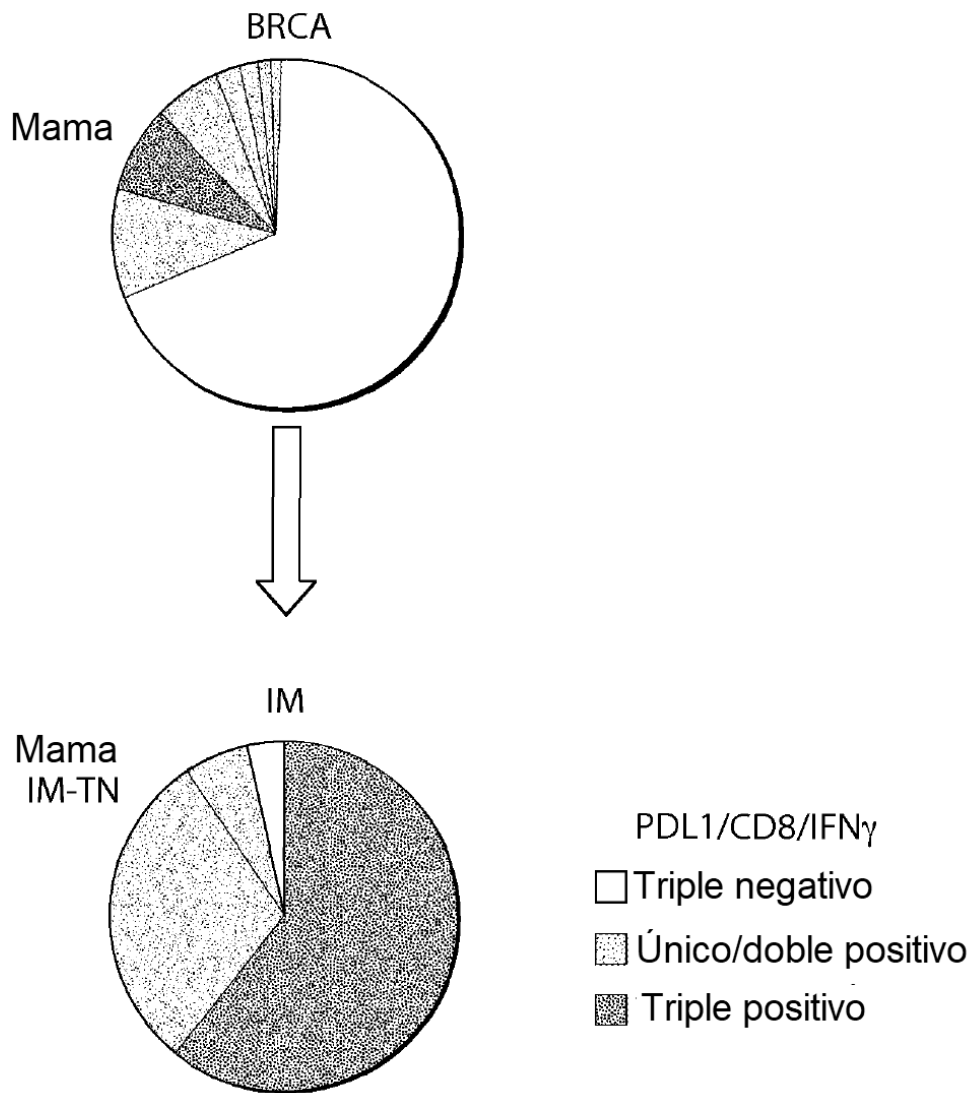


FIGURA 12

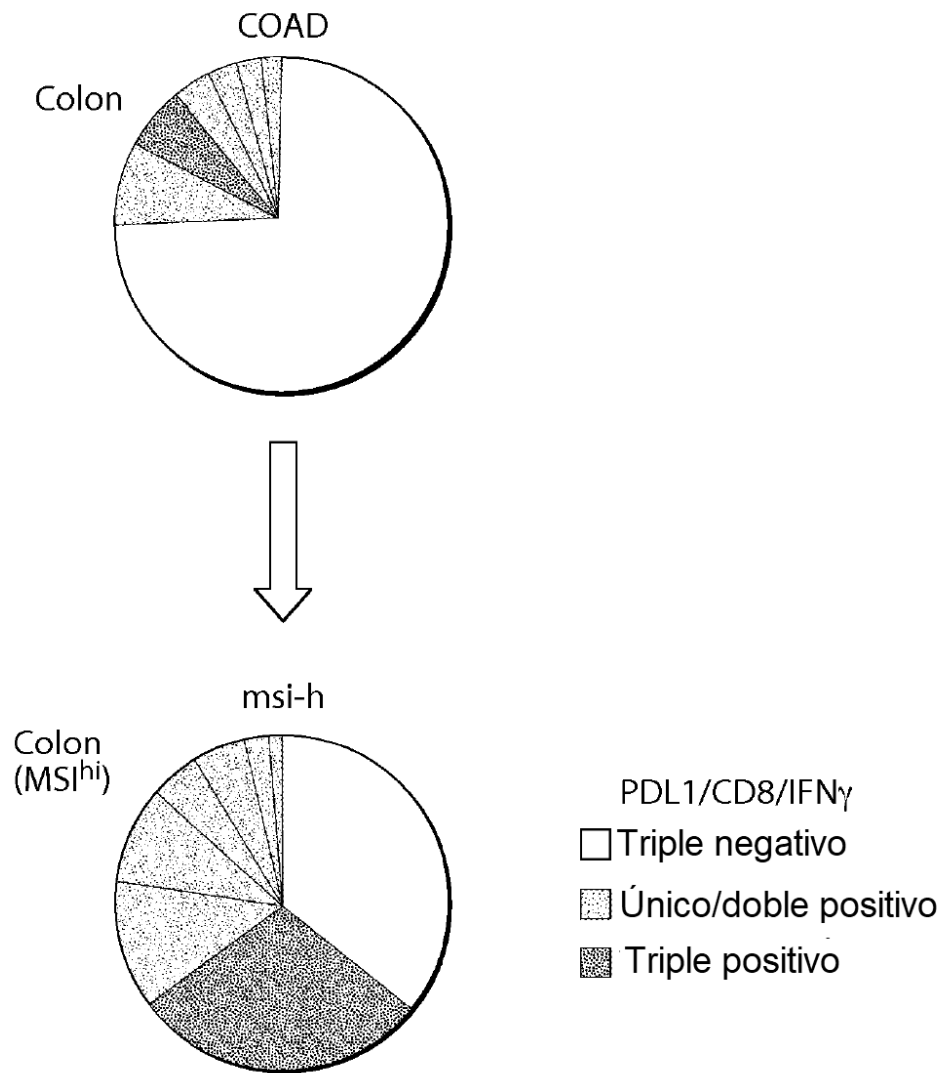
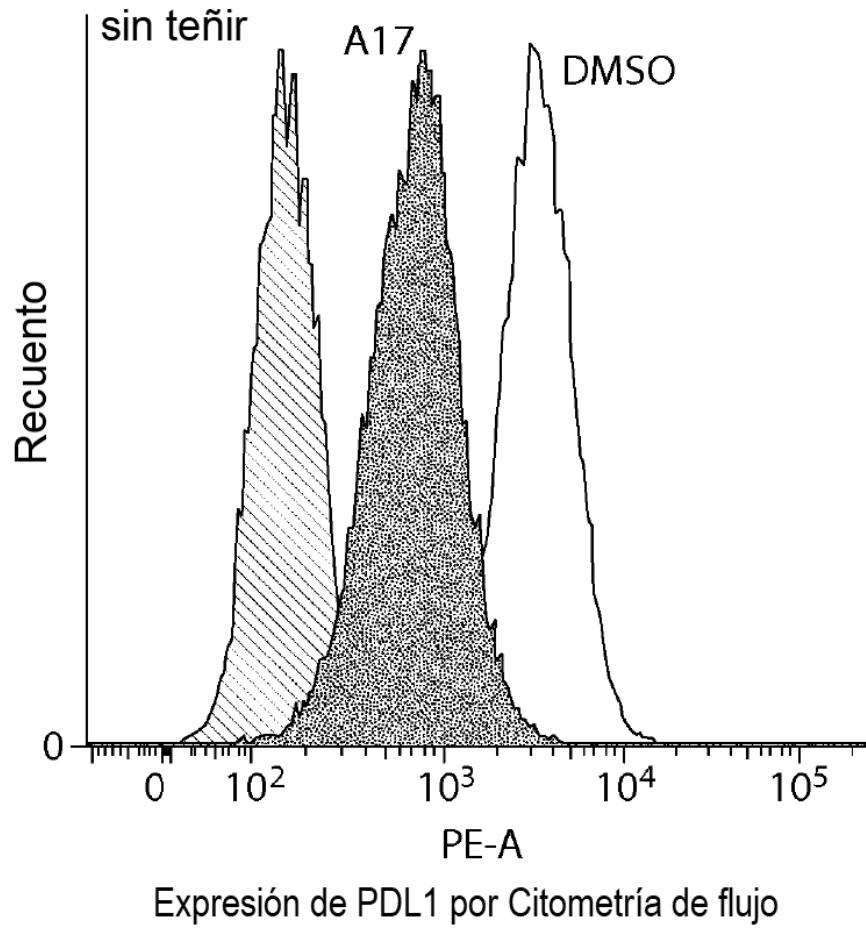
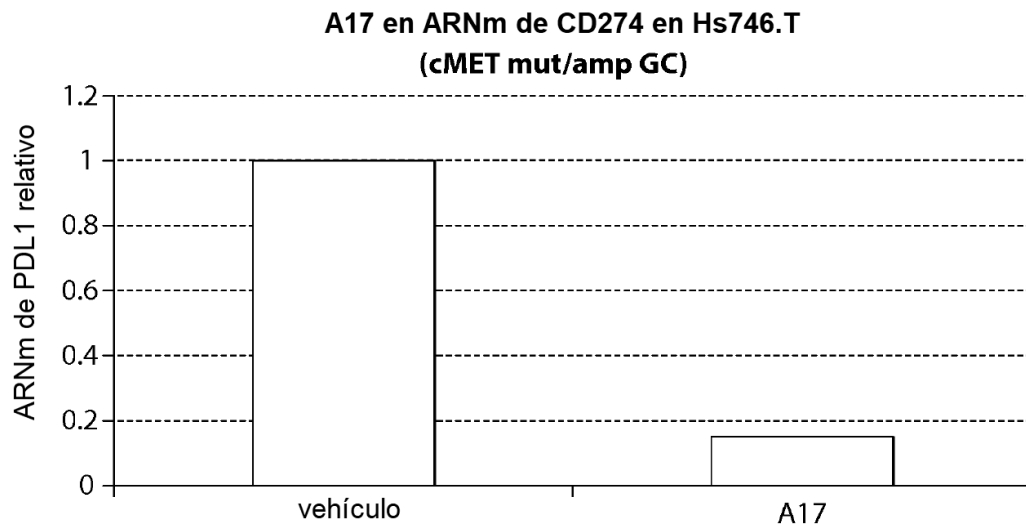


FIGURA 13

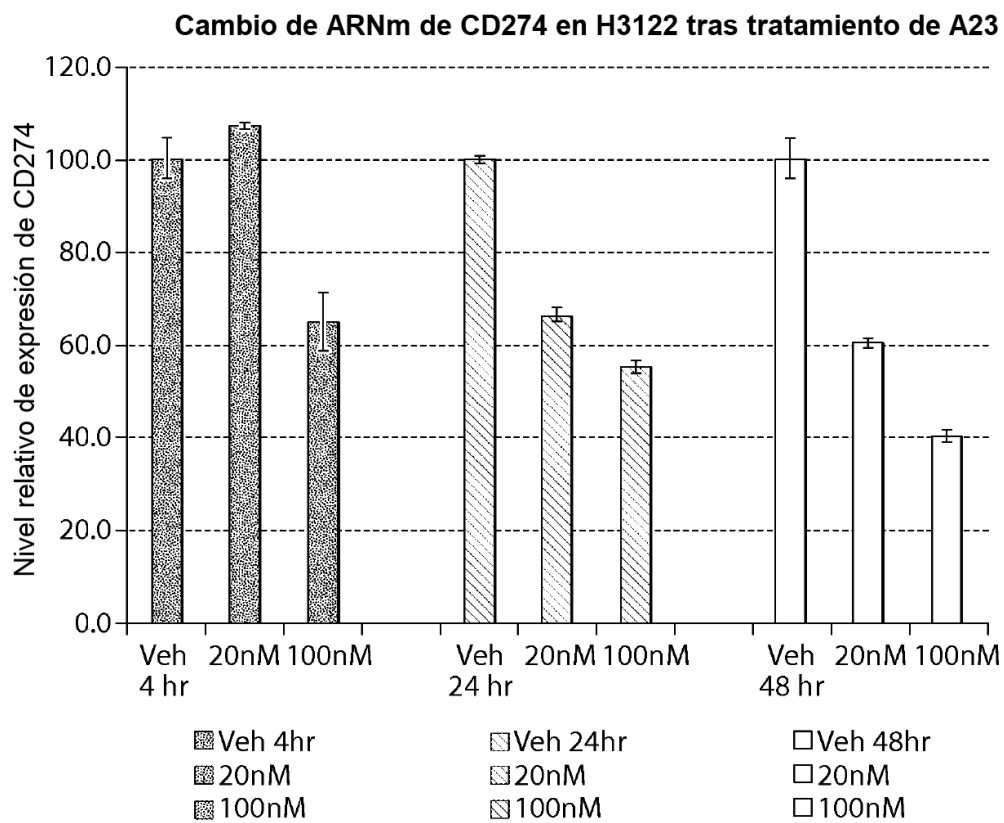
Compuesto A17 **regula negativamente** la exp. de PDL1  
(cMET<sup>amp</sup> NSCLC, EBC-1)



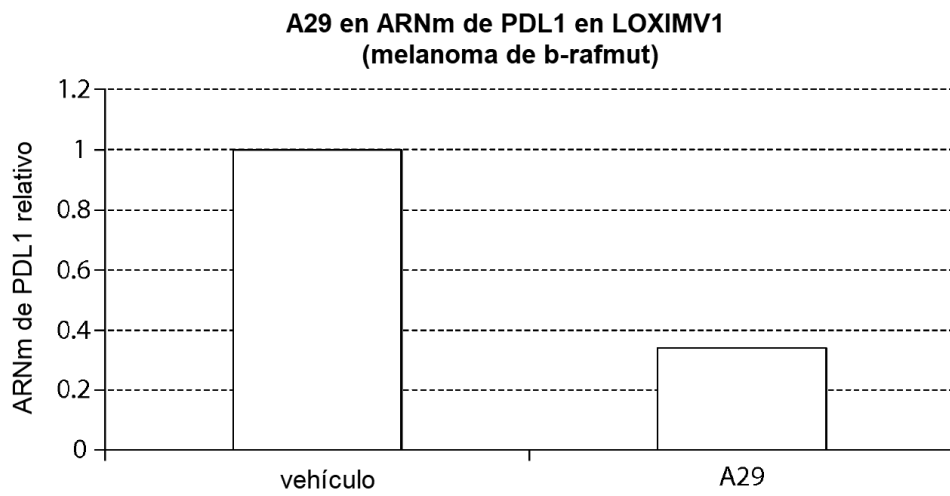
**FIGURA 14**



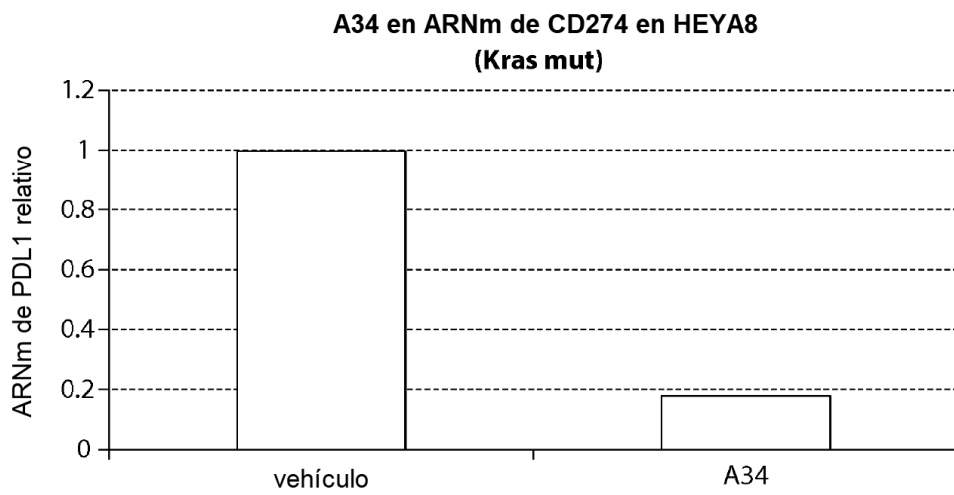
**FIGURA 15**



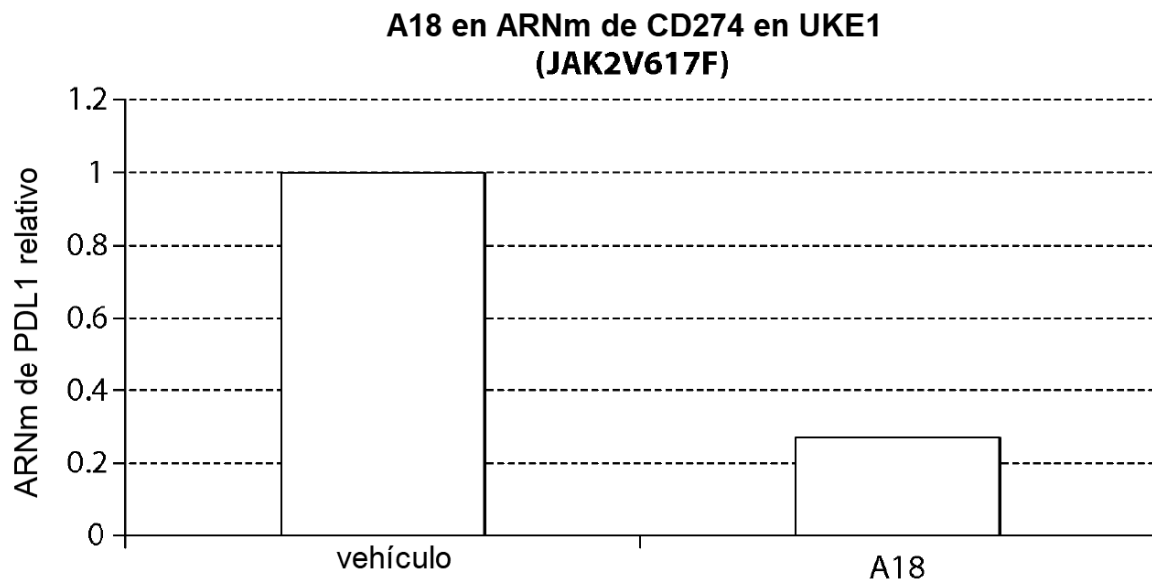
**FIGURA 16**



**FIGURA 17**



**FIGURA 18**



**FIGURA 19**

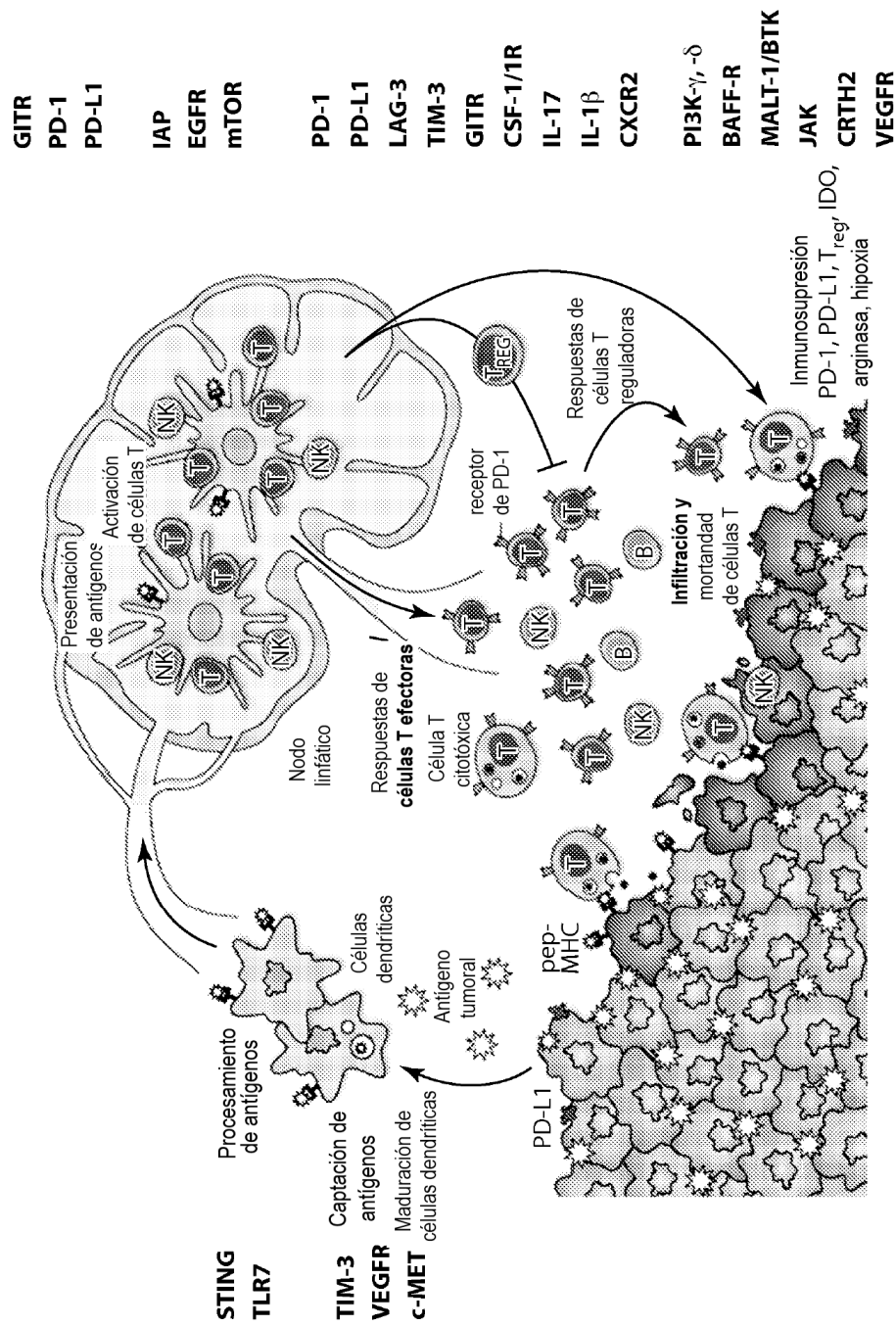


FIGURA 20

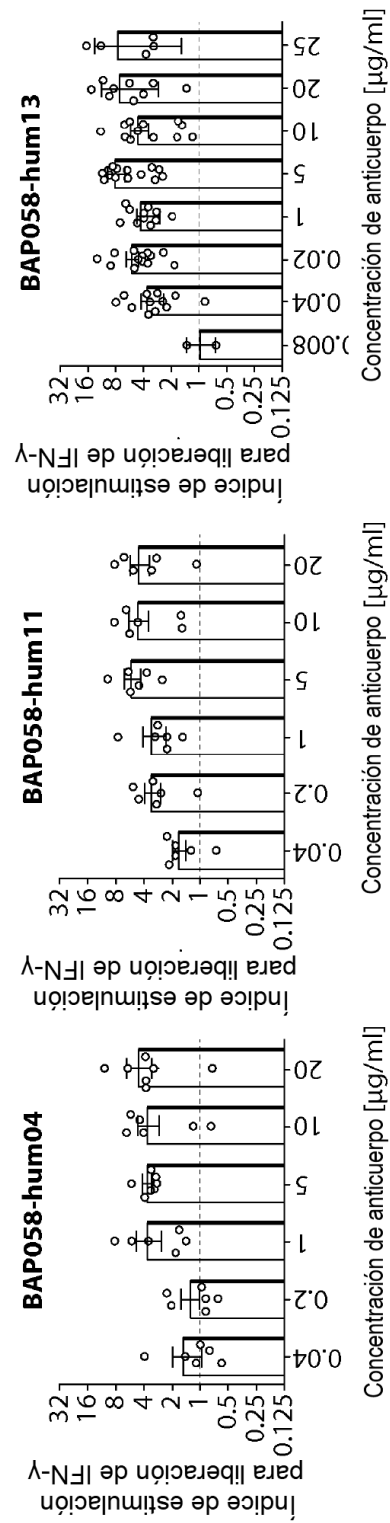


FIGURA 21



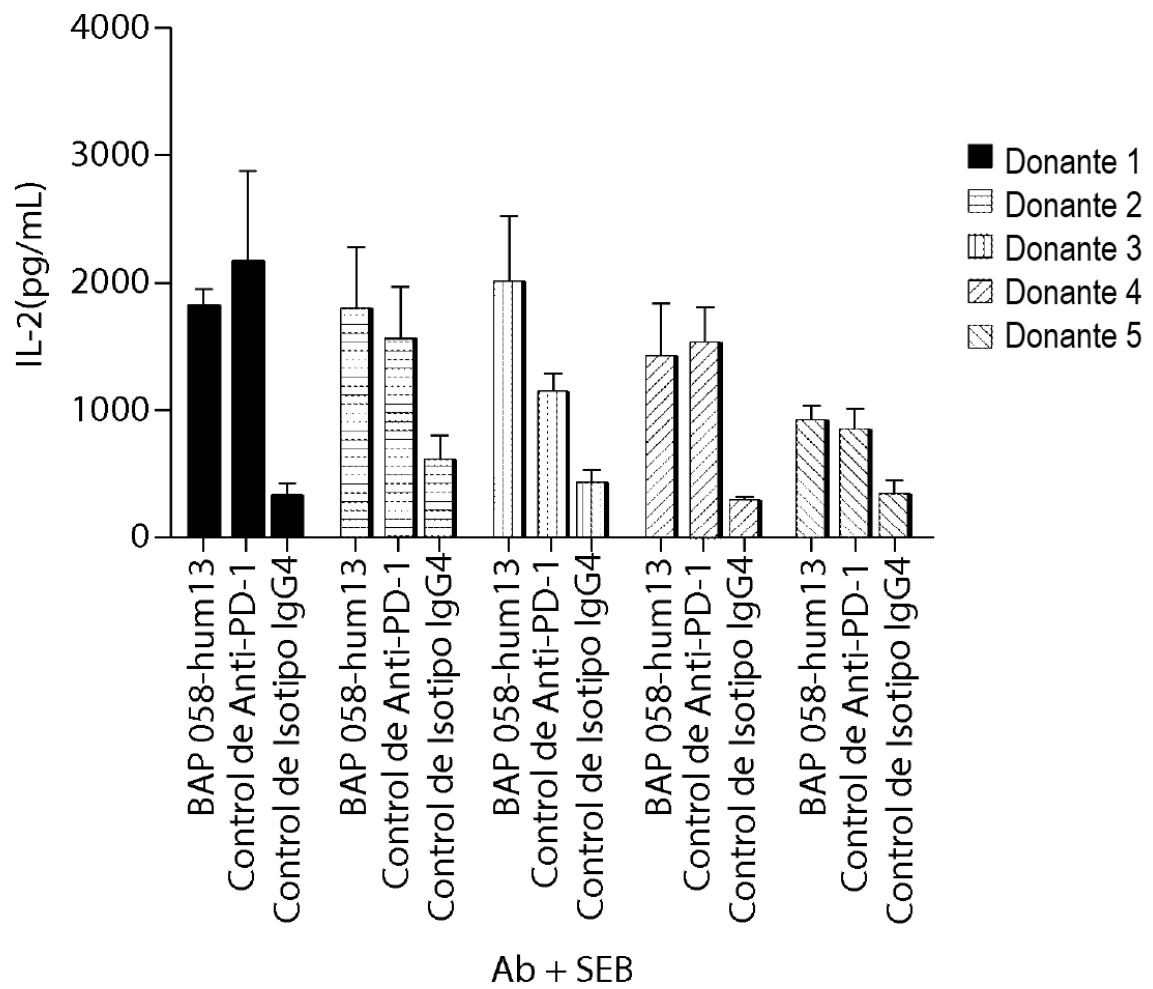


FIGURA 22