

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de unión de LAG-3 que es capaz de unirse tanto a LAG-3 humano como a LAG-3 de mono cynomolgus, caracterizada porque la molécula de unión a LAG-3 comprende un Dominio de Cadena Pesada Variable y un Dominio de Cadena Ligera Variable, en donde:

el Dominio de Cadena Pesada Variable comprende un Dominio de CDR_H1, un Dominio de CDR_H2 y un Dominio de CDR_H3, y el Dominio de Cadena Ligera Variable comprende un Dominio de CDR_L1, un Dominio CDR_L2, y un Dominio de CDR_L3, en donde:

(A) (1) el Dominio de CDR_H1, Dominio de CDR_H2, y Dominio de CDR_H3 son las CDR de Cadena pesada de mAb 1 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, y SEQ ID NO:10;** y

(2) el Dominio de CDR_L1, Dominio de CDR_L2, y Dominio de CDR_L3 son las CDR de cadena ligera de mAb 1 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, y SEQ ID NO:15;**

o

(B) (1) el Dominio de CDR_H1, Dominio de CDR_H2, y Dominio de CDR_H3 son las CDR de cadena pesada de mAb 1 de hLAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, y SEQ ID NO:10;** y

(2) el Dominio de CDR_L1, Dominio de CDR_L2, y Dominio de CDR_L3 son las CDR de Cadena Ligera de mAb 1 de hLAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:14, y SEQ ID NO:15;**

o

(C) (1) el Dominio de CDR_H1, Dominio de CDR_H2, y Dominio de CDR_H3 son las CDR de Cadena Pesada de mAb 2 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, y SEQ ID NO:33;** y

(2) el Dominio de CDR_L1, Dominio de CDR_L2, y Dominio de CDR_L3 son las CDR de cadena ligera de mAb 2 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, y SEQ ID NO:38;**

o

(D) (1) el Dominio de CDR_H1, Dominio de CDR_H2, y Dominio de CDR_H3 son las CDR de Cadena Pesada de mAb 3 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:42, y SEQ ID NO:43;** y

(2) el Dominio de CDR_L1, Dominio de CDR_L2, y Dominio de CDR_L3 son las CDR de cadena ligera de mAb 3 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47, y SEQ ID NO:48;**

o

(E) (1) el Dominio de CDR_H1, Dominio de CDR_H2, y Dominio de CDR_H3 son las CDR de Cadena Pesada de mAb 4 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52, y SEQ ID NO:53;** y

(2) el Dominio de CDR_L1, Dominio de CDR_L2, y Dominio de CDR_L3 son las CDR de cadena ligera de mAb 4 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57, y SEQ ID NO:58;**

o

(F) (1) el Dominio de CDR_H1, Dominio de CDR_H2, y Dominio de CDR_H3 son las CDR de Cadena Pesada de mAb 5 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:62, y SEQ ID NO:63;** y

(2) el Dominio de CDR_L1, Dominio de CDR_L2, y Dominio de CDR_L3 son las CDR de cadena ligera de mAb 5 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:67, y SEQ ID NO:68;**

o

(G) (1) el Dominio de CDR_H1, Dominio de CDR_H2, y Dominio de CDR_H3 son las CDR de Cadena Pesada de VH1 de mAb 6 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:72, y SEQ ID NO:73;** y

(2) el Dominio de CDR_L1, Dominio de CDR_L2, y Dominio de CDR_L3 son las CDR de cadena ligera de mAb 6 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77, y SEQ ID NO:78;**

o

(H) (1) el Dominio de CDR_H1, Dominio de CDR_H2, y Dominio de CDR_H3 son las CDR de Cadena Pesada de hAb 6 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:72, y SEQ ID NO:73;** y

(2) el Dominio de CDR_L1, Dominio de CDR_L2, y el Dominio de CDR_L3 son las CDR de Cadena Ligera de hAb 6 de hLAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:77, y SEQ ID NO:78.**

2. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la molécula es un anticuerpo.

3. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la molécula es un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado.

4. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la molécula comprende un Dominio Variable de Cadena Pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO: 79, o SEQ ID NO: 81.**

5. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, caracterizada porque la molécula comprende un Dominio Variable de Cadena Ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:83, o SEQ ID NO:85.**

6. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque la molécula es una molécula de unión biespecífica, capaz de unirse simultáneamente a LAG-3 humano y a un segundo epítipo.

7. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el segundo epítipo es un epítipo de una molécula implicada en regular un punto de control inmune presente en la superficie de la célula inmune.

8. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el segundo epítipo es una epítipo de B7-H3, B7-H4, BTLA, CD40, CD40L, CD47, CD70, CD80, CD86, CD94, CD137, CD137L, CD226, CTLA-4, Galectin-9, GITR, GITRL, HHLA2, ICOS, ICOSL, KIR, LAG-3, LIGHT, MHC clase I o II, NKG2a, NKG2d, OX40, OX40L, PD1H, PD-1, PD-L1, PD-L2, PVR, SIRPa, TCR, TIGIT, TIM-3 o VISTA.

9. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, caracterizada porque la molécula es:

(a) un diacuerpo, el diacuerpo que es un complejo covalentemente unido que comprende dos o tres o cuatro cadenas de polipéptido diferentes; o

(b) una molécula de unión trivalente, la molécula de unión trivalente que es un complejo covalentemente unido que comprende tres, cuatro, o cinco cadenas de polipéptido.

10. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque la molécula comprende una región de Fc.

11. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque la molécula comprende una Dominio de Unión a Albúmina (ABD).

12. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la ABD es una ABD desinmunizada.

13. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-5 ó 10, caracterizada porque la región de Fc es una Región de Fc variante que comprende:

(a) una o más modificaciones de aminoácido que reduce la afinidad de la Región Fc de variante para un FcγR; y/o

(b) una o más modificaciones de aminoácidos que mejoran la vida media de suero de la Región Fc variante.

14. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque:

(a) las modificaciones que reducen la afinidad de la Región de Fc variante para un FcγR comprende las sustituciones:

(1) L234A; L235A; o

(2) L234A y L235A;

y

(b) las modificaciones que mejoran la vida media del suero de la Región de Fc variante comprende las sustituciones:

(1) M252Y; M252Y y S254T;

(2) M252Y y T256E;

(3) M252Y, S254T y T256E; o

(4) K288D y H435K,

en donde la numeración es aquella del índice de la UE de acuerdo con Kabat.