

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal aislado que se enlaza a un receptor de poliovirus humano (RVP), o un fragmento de anticuerpo del mismo que comprende al menos la porción de enlazamiento de antígeno, donde el anticuerpo aislado o fragmento de anticuerpo comprende:
- (i) tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de una región variable de cadena pesada (CP) que comprenden SEQ ID NO: 77 y tres CDRs de una región variable de cadena ligera (CL) que comprenden SEQ ID NO: 79, o un análogo o derivado de las mismas que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con dicha secuencia de anticuerpo o fragmento; o
- (ii) tres CDRs de una región variable de cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 69 y tres CDRs de una región variable de cadena ligera que comprenden SEQ ID NO: 71, o un análogo o derivado de las mismas que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con dicha secuencia de anticuerpo o fragmento; o
- (iii) tres CDRs de una región variable de cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 73 y tres CDRs de una región variable de cadena ligera que comprenden SEQ ID NO: 75, o un análogo o derivado de las mismas que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con dicha secuencia de anticuerpo o fragmento.
2. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según la reivindicación 1, que comprende un conjunto de CDR seleccionado del grupo que consiste en:
- i. un conjunto de CDR de seis CDRs donde: CDR1 de CP se selecciona de GYTFSNYWIE (SEQ ID NO: 36) y SNYWIE (SEQ ID NO: 84); CDR2 de CP es EIFPGSGRINFNEKFKG (SEQ ID NO: 38); CDR3 de CP es TKIYGNSFDY (SEQ ID NO: 40); CDR1 de CL se selecciona de KASQDVGTA VV (SEQ ID NO: 44) y KASQDVGTA V (SEQ ID NO: 85); CDR2 de CL se selecciona del grupo que consiste en: WASSRHN (SEQ ID NO: 46), WASSRHA (SEQ ID NO: 56), WASSRHR (SEQ ID NO: 57), WASSRHD (SEQ ID NO: 58), WASSRHE (SEQ ID NO: 59), WASSRHP (SEQ ID NO: 60), y WASSRHT (SEQ ID NO: 61); y CDR3 de CL es QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 48).
- ii. un conjunto de CDR de seis CDRs donde: CDR1 de CP se selecciona de GFDFSRYW (SEQ ID NO: 4) y RYWMT (SEQ ID NO: 80); CDR2 de CP se selecciona de EIHPDSSKINYTPSQ (SEQ ID NO: 6) y EIHPDSSKINYTPSQKD (SEQ ID NO: 81); CDR3 de CP se selecciona de PDGNYNALDYW (SEQ ID NO: 8) y PDGNYNALDY (SEQ ID NO: 82); CDR1 de CL es KASQDVGTA VT (SEQ ID NO: 12); CDR2 de CL es WASTRHT (SEQ ID NO: 14); y CDR3 de CL es QQYSRYPYT (SEQ ID NO: 16).
- iii. un conjunto de CDR de seis CDRs donde: CDR1 de CP se selecciona de GYTFTEYTMH (SEQ ID NO: 20) y EYTMH (SEQ ID NO: 83); CDR2 de CP es GIDPNNGGTNYNQNFKG (SEQ ID NO: 22) ; CDR3 de CP es VIPLEY (SEQ ID NO: 24); CDR1 de CL es KASQNVYTNVA (SEQ ID NO: 28); CDR2 de CL es SASRYR (SEQ ID NO: 30); y CDR3 de CL es QQYNSYPLA (SEQ ID NO: 32).
3. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según reivindicación 1, donde la CDR1 de CP comprende la secuencia SNYWIE (SEQ ID NO: 84); CDR2 de CP comprende una secuencia descrita en EIFPGSGRINFNEKFKG (SEQ ID NO: 38); y CDR3 de CP comprende la secuencia: TKIYGNSFDY (SEQ ID NO: 40).

4. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la CDR1 de CL comprende la secuencia KASQDVGTA V (SEQ ID NO: 85); CDR2 de CL comprende la secuencia: WASSRHN (SEQ ID NO: 46); y CDR3 de CL comprende la secuencia: QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 48).
- 5 5. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la secuencia de CDR1 de CP se selecciona del grupo que consiste en GYTFSNYWIE (SEQ ID NO: 36) y SNYWIE (SEQ ID NO: 84); la secuencia de CDR2 de CP consistía en la secuencia EIFPGSGRINFNEKFKG (SEQ ID NO: 38); CDR3 de CP consistía en la secuencia: TKIYGNSFDY (SEQ ID NO: 40); la secuencia de CDR1 de CL se selecciona del grupo que consiste en KASQDVGTA VV (SEQ ID NO: 44) y KASQDVGTA V (SEQ ID NO: 85); CDR2 de CL consiste en la secuencia: WASSRHN (SEQ ID NO: 46); y CDR3 de CL consiste en la secuencia: QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 48).
- 10 6. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende una región variable de cadena pesada seleccionada de SEQ ID NO: 34 y SEQ ID NO: 77, o un análogo que tiene al menos 95 % de similitud de secuencia con dicha secuencia de región variable de cadena pesada.
- 15 7. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende una secuencia de región variable de cadena ligera seleccionada de SEQ ID NO: 42 y SEQ ID NO: 79, o un análogo que tiene al menos 95 % de similitud de secuencia con dicha secuencia de región variable de cadena ligera.
- 20 8. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde la cadena pesada comprende SEQ ID NO: 34 y la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 42.
- 25 9. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde la cadena pesada comprende SEQ ID NO: 77 y la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 79.
- 30 10. Una variante de un anticuerpo monoclonal aislado o fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, que tiene al menos 95% de identidad con dicha cadena ligera o cadena pesada de anticuerpo.
- 35 11. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según la reivindicación 1, donde la secuencia de CDR1 de CP se selecciona del grupo que consiste en GYTFSNYWIE (SEQ ID NO: 36) y SNYWIE (SEQ ID NO: 84); la secuencia de CDR2 de CP consiste en EIFPGSGRINFNEKFKG (SEQ ID NO: 38); CDR3 de CP consiste en la secuencia: TKIYGNSFDY (SEQ ID NO: 40); la secuencia de CDR1 de CL se selecciona del grupo que consiste en KASQDVGTA VV (SEQ ID NO: 44) y KASQDVGTA V (SEQ ID NO: 85); la secuencia de CDR2 de CL se selecciona del grupo que consiste en WASSRHN (SEQ ID NO: 46), WASSRHA (SEQ ID NO: 56), WASSRHR (SEQ ID NO: 57), WASSRHD (SEQ ID NO: 58), WASSRHE (SEQ ID NO: 59), WASSRHP (SEQ ID NO: 60), y WASSRHT (SEQ ID NO: 61); y CDR3 de CL consiste en la secuencia: QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 48).
- 40 12. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según la reivindicación 1, donde la CDR1 de CP comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GFDFSRYW (SEQ ID NO: 4) y RYWMT (SEQ ID NO: 80); CDR2 de CP comprende la secuencia EIHPDSSKINYTPSQ (SEQ ID NO: 6); y CDR3 de CP comprende la secuencia PDGNYNALDY (SEQ ID NO: 82).
- 45 13. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 12, wherein la CDR1 de CL comprende la secuencia:

KASQDVGTAVT (SEQ ID NO: 12); CDR2 de CL comprende la secuencia: WASTRHT (SEQ ID NO: 14); y CDR3 de CL comprende la secuencia: QQYSRYPYT (SEQ ID NO: 16).

14. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 12, y 13, donde la secuencia de CDR1 de CP se selecciona del grupo que consiste en GFDFSRYW (SEQ ID NO: 4) y RYWMT (SEQ ID NO: 80); la secuencia de CDR2 de CP se selecciona del grupo que consiste en EIHPDSSKINYTPSQ (SEQ ID NO: 6) y EIHPDSSKINYTPSQKD (SEQ ID NO: 81); la secuencia de CDR3 de CP se selecciona del grupo que consiste en PDGNYNALDYW (SEQ ID NO: 8) y PDGNYNALDY (SEQ ID NO: 82); CDR1 de CL consiste en la secuencia: KASQDVGTAVT (SEQ ID NO: 12); CDR2 de CL consiste en la secuencia: WASTRHT (SEQ ID NO: 14); y CDR3 de CL consiste en la secuencia: QQYSRYPYT (SEQ ID NO: 16).

15. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 12 a 14, que comprende una región variable de cadena pesada seleccionada de SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 69, o un análogo que tiene al menos 95 % de similitud de secuencia con dicha secuencia de región variable de cadena pesada.

16. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 12 a 15, que comprende una región variable de cadena ligera seleccionada de SEQ ID NO: 10 o SEQ ID NO: 71, o un análogo que tiene al menos 95 % de similitud de secuencia con dicha secuencia de región variable de cadena ligera.

17. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 12 a 16, que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde la cadena pesada comprende SEQ ID NO: 2 y la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 10,

18. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 12 a 16, que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde la cadena pesada comprende SEQ ID NO: 69 y la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 71.

19. Una variante de un anticuerpo monoclonal aislado o fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 17 o 18, que tiene al menos 95% de identidad con dicha cadena ligera o pesada de anticuerpo.

20. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según la reivindicación 1, donde la CDR1 de CP comprende la secuencia EYTMH (SEQ ID NO: 83); CDR2 de CP comprende la secuencia GIDPNNGGTNYNQNFKG (SEQ ID NO: 22); y CDR3 de CP comprende la secuencia: VIPLEY (SEQ ID NO: 24).

21. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 20, donde la CDR1 de CL comprende la secuencia: KASQNVYTNVA (SEQ ID NO: 28); CDR2 de CL comprende la secuencia: SASYRYR (SEQ ID NO: 30); y CDR3 de CL comprende la secuencia: QQYNSYPLA (SEQ ID NO: 32).

22. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 20 y 21, donde la secuencia de CDR1 de CP se selecciona del grupo que consiste en GYTFTEYTMH (SEQ ID NO: 20) y EYTMH (SEQ ID NO: 83); la secuencia de CDR2 de CP se selecciona del grupo que consiste en GIDPNNGGTNYNQNFKG (SEQ ID NO: 22); CDR3 de CP consiste en la secuencia: VIPLEY (SEQ ID NO: 24); CDR1 de CL consiste en la secuencia: KASQNVYTNVA (SEQ ID NO: 28); CDR2 de CL consiste en la secuencia: SASYRYR (SEQ ID NO: 30); y CDR3 de CL consiste en la secuencia: QQYNSYPLA (SEQ ID NO: 32).

23. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 20 a 22 que comprende una región variable de cadena pesada seleccionada de SEQ ID NO: 18 y SEQ ID NO: 73, o un análogo que tiene al menos 95 % de similitud de secuencia con dicha secuencia de región variable de cadena pesada.
- 5 24. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 20 a 23 que comprende una secuencia variable de cadena ligera seleccionada de SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 75, o un análogo que tiene al menos 95 % de similitud de secuencia con dicha secuencia de región variable de cadena ligera.
- 10 25. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 20 a 24, que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde la cadena pesada comprende SEQ ID NO: 18 y la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 26.
- 15 26. El anticuerpo monoclonal aislado o el fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 20 a 25, que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde la cadena pesada comprende SEQ ID NO: 73 y la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 75.
27. Una variante de un anticuerpo monoclonal aislado o fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 25 o 26, que tiene al menos 95% de identidad con dicha cadena ligera o pesada de anticuerpo.
- 20 28. El anticuerpo monoclonal aislado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 capaz de inhibir el enlazamiento de RVP a inmunoreceptor de células T con dominios de Ig y ITIM (TIGIT).
- 25 29. Una secuencia de polinucleótido que codifica al menos una región de una secuencia de CP o CL de un anticuerpo monoclonal o fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-28.
- 30 30. La secuencia de polinucleótido de la reivindicación 29, que codifica una región variable de cadena pesada de anticuerpo monoclonal, donde la secuencia de polinucleótido comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 33 y SEQ ID NO: 76, o una variante de la misma que tiene al menos 90% de identidad con dichas secuencias.
- 35 31. La secuencia de polinucleótido de la reivindicación 29, que codifica una región variable de cadena ligera de anticuerpo monoclonal, donde la secuencia de polinucleótido se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 41, y SEQ ID NO: 78, o una variante de la misma que tiene al menos 90% identidad con dichas secuencias.
32. Un plásmido que comprende al menos una secuencia de polinucleótido según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31.
33. Una célula de hibridoma que comprende una secuencia de polinucleótido según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31.
- 40 34. Una célula de hibridoma capaz de producir un anticuerpo monoclonal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.
35. El anticuerpo monoclonal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 adherido a una fracción citotóxica, una fracción radioactiva o una fracción identificable.

36. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo, al menos un anticuerpo aislado o fragmento del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 y 35, y un excipiente, diluyente, sal o vehículo, farmacéuticamente aceptables.
- 5 37. La composición farmacéutica de la reivindicación 36 para uso en la modulación del sistema inmunitario inhibiendo el enlazamiento de RVP a TIGIT.
38. La composición farmacéutica de la reivindicación 36 para uso en el tratamiento de cáncer.
39. La composición farmacéutica de la reivindicación 36 para uso en la prevención o el tratamiento de una infección viral en un sujeto.
- 10 40. La composición farmacéutica de la reivindicación 36 para uso en la prevención de una enfermedad o trastorno relacionados con angiogénesis.
41. La composición farmacéutica de la reivindicación 40, donde la enfermedad o desorden relacionados con angiogénesis se seleccionan del grupo que consiste en: cáncer, enfermedades proliferativas celulares del ojo, trastornos de la retina y enfermedades inflamatorias.
- 15 42. Un método para tratar cáncer que comprende administrar un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica según la reivindicación 36.
43. El método de la reivindicación 42 que comprende además una terapia anticancerosa adicional seleccionada de cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia.
- 20 44. El método de la reivindicación 42 que comprende además administrar a dicho sujeto un inmunomodulador adicional, célula del linfocito activada, inhibidor de cinasa, agente quimioterapéutico o cualquier otro agente anticanceroso.
45. El método de la reivindicación 44, donde el inmunomodulador adicional es un anticuerpo contra una molécula de punto de control inmunitario seleccionada del grupo que consiste en PD-1, CTLA-4, PDL-1, CEACAM1, NKG2A, B7-H3, B7-H4, VISTA, CD112R, gen de activación del linfocito 3 (LAG3), CD137, OX40 (también denominada CD134), receptores tipo inmunoglobulina de célula asesina (KIR), TIGIT, y cualquier combinación de los mismos.
- 25 46. El método de la reivindicación 42, donde el cáncer es un cáncer sólido.
- 30 47. El método de la reivindicación 42, donde el cáncer es un cáncer hematológico.
48. El método de la reivindicación 42, donde el tratamiento da lugar a la prevención o reducción de formación de metástasis, crecimiento o difusión en un sujeto.
49. Un método para diagnosticar un cáncer en un sujeto y el método comprende poner en contacto una muestra biológica con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.
- 35 50. Un kit para diagnosticar un cáncer en un sujeto que comprende al menos un anticuerpo o fragmento de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.