

**ANTICUERPOS DE ANTI-TIM-3**

La presente invención se encuentra en el campo de la medicina. En particular, la presente invención se refiere a anticuerpos dirigidos a la proteína 3 que contiene dominio de inmunoglobulina de célula T y mucina (Tim-3), composiciones que comprenden anticuerpos anti-Tim-3, y métodos para usar dichos anticuerpos anti-Tim-3 para el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos solos o en combinación con quimioterapia y otros terapéuticos contra el cáncer.

Las células tumorales escapan a la detección y eliminación por el sistema inmune a través de una variedad de mecanismos. Uno de estos mecanismos es mediante la manipulación de las vías de regulación del punto de control inmune que se utilizan normalmente en el mantenimiento de la auto-tolerancia y el control de la activación de las células T. Las células cancerosas pueden tomar estas vías regulatorias de control de inmunes para suprimir la respuesta antitumoral y prevenir su destrucción.

Aunque las células T que reconocen antígenos tumorales pueden aislarse de pacientes y modelos de ratón, dichas células pueden presentar un fenotipo agotado caracterizado por un deterioro en las funciones citotóxicas, producción de citoquinas efectoras, y proliferación. Además,

tales células T infiltrantes de tumores pueden expresar niveles altos del regulador de punto de control Tim-3. En este sentido, se ha demostrado que los anticuerpos anti-Tim-3 pueden restaurar la inmunidad antitumoral en algunos modelos de cáncer murino.

Se conocen anticuerpos dirigidos a Tim-3 humana. Los anticuerpos humanizados contra Tim-3 humana se describen en WO15117002. MBG453, un anticuerpo Tim-3 anti-humano, también se está probando actualmente en ensayos clínicos en seres humanos. Sin embargo, ningún anticuerpo dirigido a Tim-3 ha sido aprobado para uso terapéutico en humanos.

Se ha mostrado que Tim-3 interactúa con la galectina-9 (SEQ ID NO: 40), fosfaditilserina ( $C_{13}H_{24}NO_{10}P$ ), el grupo de alta movilidad del recuadro 1 (HMGB1) y molécula de adhesión de células del antígeno carcinoembrionario 1 (CEACAM1) (SEQ ID NO: 39). Se ha mostrado que la expresión de CEACAM1 en los tumores primarios de pacientes con melanoma está asociada con el desarrollo subsiguiente de enfermedad metastásica (Thies et al., J. Clin. Oncol. 20, (2002), pp. 2530-2536). Adicionalmente, se ha mostrado que la expresión de CEACAM1 es un pronosticador para la supervivencia relacionada con el cáncer de pulmón de células no pequeñas desfavorable (NSCLC), un factor de riesgo independiente para la metástasis de ganglios linfáticos de carcinomas de colon, asociado con cáncer de vejiga urinaria e invasión muscular,

presente en líneas celulares de carcinoma de tiroides derivadas de tumores que muestran un comportamiento agresivo, y asociadas con una transformación más maligna en carcinomas gástricos (Fiori et al., Ann. Ist. Super Sanita 48 (2012), pp. (161-171). Con respecto a la galectina-9, se ha demostrado que la galectina-9 derivada de tumores induce la apoptosis de células T CD8<sup>+</sup> Tim-3<sup>+</sup> infiltrantes de tumores en un modelo de tumor de colon de ratón CT26 (Kang, C.W. et al., Sci. Rep. 5:15659 (2015).

Debido a que todos los ligandos de Tim-3 mencionados anteriormente no son ligandos exclusivos de Tim-3, es deseable proporcionar anticuerpos anti-Tim-3 terapéuticos que bloqueen diferencialmente la actividad de dichos ligandos ya que estos ligandos pueden regular el sistema inmune independientemente de Tim-3. Tal estrategia puede proporcionar formas alternativas para modular más específicamente la actividad de Tim-3, permitiendo terapias basadas en inmuno-oncología adaptadas para pacientes. Además, tales anticuerpos anti-Tim-3 pueden proporcionar opciones para terapias combinatorias con otros inhibidores de punto de control, proporcionando alternativas que pueden presentar perfiles de eficacia y toxicidad mejorados cuando se combinan con otros agentes terapéuticos. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de proporcionar anticuerpos que se unan a Tim-3 humana e inhiben las interacciones de Tim-3 con

algunos de los ligandos de Tim-3, pero no otros.

También sigue existiendo la necesidad de anticuerpos Tim-3 anti-humanos que puedan ser clínicamente beneficiosos. En particular, sigue existiendo la necesidad de  
5 anticuerpos anti-Tim-3 alternativos que se unan específicamente a Tim-3 humana y alivien el agotamiento inmune tal como la falla de la célula T para producir citoquinas. También sigue existiendo la necesidad de anticuerpos anti-Tim-3 alternativos que se unen  
10 específicamente a Tim-3 humana y mejoren la respuesta inmune antitumoral. También sigue existiendo la necesidad de anticuerpos Tim-3 anti-humanos que muestren suficiente potencia como monoterapia de cáncer.

Los anticuerpos anti-Tim-3 de la presente invención  
15 pueden bloquear la unión de Tim-3 humana con galectina-9 humana y fosfatidilserina mientras simultáneamente no bloquean la unión de Tim-3 humana y CEACAM1 humana. Sorprendentemente, los anticuerpos anti-Tim-3 de la presente invención potencian las respuestas de células T a los tumores  
20 según se mide por el tamaño del tumor en modelos de tumor establecidos bloqueando la interacción de Tim-3 humana con fosfatidilserina humana y galectina-9 humana sin bloquear la interacción de CEACAM1 humana con Tim-3 humana. Sorprendentemente, ciertos anticuerpos anti-Tim-3 de la  
25 presente invención median respuestas de células T mejoradas a

un tumor medido por infiltración o persistencia de células T CD3 positivas CD8 positivas al bloquear la interacción de Tim-3 humana con fosfatidilserina humana y galectina-9 humana mientras que no bloquea la interacción de CEACAM1 humana con Tim-3 humana.

La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente.

La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en donde:

a) HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, y LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7;

b) HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17,

LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18, y LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19; o

c) HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27, HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28, LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29, LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30, y LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31.

La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 2, HCDR2 de SEQ ID NO: 3, HCDR3 de SEQ ID NO: 4, LCDR1 de SEQ ID NO: 5, LCDR2 de SEQ ID NO: 6 y LCDR3 de SEQ ID NO: 7.

La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 14, HCDR2 de SEQ ID NO: 15, HCDR3 de SEQ ID NO: 16, LCDR1 de SEQ ID NO: 17, LCDR2 de SEQ ID NO: 18 y LCDR3 de SEQ ID NO: 19.

La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 26, HCDR2 de SEQ ID NO: 27, HCDR3 de SEQ ID NO: 28, LCDR1 de SEQ ID NO: 29, LCDR2 de SEQ ID NO: 30 y LCDR3 de SEQ ID NO: 31.

La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que

comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 8, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 9; la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 20, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 21; o la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 32, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 33.

10           La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 8, y la  
15   LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 9.

          La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR  
20   tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 20, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 21.

          La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y una  
25   región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR

tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 32, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 33.

La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que  
5 comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos dadas en SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona un anticuerpo que  
10 se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende una cadena pesada (HC) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y una cadena ligera (LC) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.

La presente invención proporciona un anticuerpo que  
15 se une al Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende una cadena pesada (HC) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 y una cadena ligera (LC) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23.

La presente invención proporciona un anticuerpo que  
20 se une al Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende una cadena pesada (HC) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y una cadena ligera (LC) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.

La presente invención proporciona un anticuerpo  
25 Tim-3 anti-humano, que comprende dos cadenas pesadas y dos

cadenas ligeras, en donde cada cadena pesada (HC) tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y cada cadena ligera (LC) tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.

5           La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, que comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, en donde cada cadena pesada (HC) tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 y cada cadena ligera (LC) tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:  
10 23.

          La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, que comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, en donde cada cadena pesada (HC) tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y cada cadena  
15 ligera (LC) tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.

          La presente invención proporciona un anticuerpo que se une al mismo epítipo en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), como un anticuerpo que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 2, HCDR2  
20 de SEQ ID NO: 3, HCDR3 de SEQ ID NO: 4, LCDR1 de SEQ ID NO: 5, LCDR2 de SEQ ID NO: 6 y LCDR3 de SEQ ID NO: 7. La presente invención proporciona un anticuerpo que se une al mismo epítipo en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), como el anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y  
25 una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la

HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 8 y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 9. La presente invención proporciona un anticuerpo que se une al mismo epítoto en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), como un anticuerpo que comprende una cadena pesada (HC) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, y una cadena ligera (LC) que tiene el aminoácido de SEQ ID NO: 11.

La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana a fosfatidilserina humana, pero no bloquea la unión de Tim-3 humana a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39). La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana a fosfatidilserina humana y galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

La presente invención también proporciona un anticuerpo que se une a un epítoto Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con los residuos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120 y 122 de Tim- 3 humano (SEQ ID NO: 1). La presente invención también proporciona un anticuerpo que se une a un epítoto en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con los residuos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120 y 122 de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1); en

donde el epítoto se determina por cristalografía de rayos X y en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo. La presente invención también proporciona un anticuerpo que se une a un epítoto

5 Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con los residuos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120 y 122 de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1); en donde el epítoto se determina por cristalografía de rayos X y en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del

10 anticuerpo; en donde dicho anticuerpo bloquea la unión humana de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a la fosfatidilserina humana y Tim-3 humana a la galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

15 La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a un epítoto en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111, y 113-118 (inclusivo). La presente invención proporciona un anticuerpo

20 que se une a un epítoto en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111, y 113-118 (inclusivo); en donde el epítoto se determina por cristalografía de rayos X y en donde los residuos en contacto

25 están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo. La

presente invención proporciona un anticuerpo que se une a un epítotope en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111, y 113-118 (inclusivo); en donde el epítotope se determina por cristalografía de rayos X y en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo; en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a un epítotope en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111, y 113-118 (inclusivo), en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más preferiblemente al menos cinco de los residuos; más preferiblemente al menos seis de los residuos; más preferiblemente al menos siete de los residuos; más preferiblemente al menos ocho de los residuos; más preferiblemente al menos nueve de los residuos; más preferiblemente al menos diez de los residuos; más

preferiblemente al menos once de los residuos; más preferiblemente al menos doce de los residuos; más preferiblemente al menos trece de los residuos; o más preferiblemente todos los residuos.

5           La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a un epítipo en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111, y 113-118 (inclusivo), en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de  
10 los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más preferiblemente al menos cinco de los residuos; más preferiblemente al menos seis de los residuos; más preferiblemente al menos siete de los residuos; más  
15 preferiblemente al menos ocho de los residuos; más preferiblemente al menos nueve de los residuos; más preferiblemente al menos diez de los residuos; más preferiblemente al menos once de los residuos; más preferiblemente al menos doce de los residuos; más  
20 preferiblemente al menos trece de los residuos; o más preferiblemente todos los residuos; en donde el epítipo se determina por cristalografía de rayos X y en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo; en donde dicho anticuerpo bloquea la  
25 unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina

humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

La presente invención proporciona un anticuerpo que  
5 se une a un epítotope en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111, y 113-118 (inclusivo); y en donde el anticuerpo contacta además con al menos un residuo de los siguientes: 56-61 (inclusivo), 107,  
10 119-120 (inclusivo) y 122. La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a un epítotope en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); y en donde el anticuerpo contacta  
15 además con al menos un residuo de los siguientes: 56-61 (inclusivo), 107, 119-120 (inclusivo) y 122; en donde el epítotope se determina por cristalografía de rayos X y en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo; en donde dicho anticuerpo bloquea la  
20 unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

La presente invención proporciona un anticuerpo que  
25 se une a un epítotope en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde

el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111, y 113-118 (inclusivo), en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; 5 más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más preferiblemente al menos cinco de los residuos; más preferiblemente al menos seis de los residuos; más preferiblemente al menos siete de los residuos; más preferiblemente al menos ocho de los residuos; más 10 preferiblemente al menos nueve de los residuos; más preferiblemente al menos diez de los residuos; más preferiblemente al menos once de los residuos; más preferiblemente al menos doce de los residuos; más preferiblemente al menos trece de los residuos; o más 15 preferiblemente todos los residuos; y en donde el anticuerpo contacta además con al menos un residuo de los siguientes: 56-61 (inclusivo), 107, 119-120 (inclusivo) y 122.

La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a un epítotope en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde 20 el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111, y 113-118 (inclusivo), en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más 25 preferiblemente al menos cinco de los residuos; más

preferiblemente al menos seis de los residuos; más  
preferiblemente al menos siete de los residuos; más  
preferiblemente al menos ocho de los residuos; más  
preferiblemente al menos nueve de los residuos; más  
5 preferiblemente al menos diez de los residuos; más  
preferiblemente al menos once de los residuos; más  
preferiblemente al menos doce de los residuos; más  
preferiblemente al menos trece de los residuos; o más  
preferiblemente todos los residuos; en donde el anticuerpo  
10 contacta además con al menos un residuo de los siguientes:  
56-61 (inclusivo), 107, 119-120 (inclusivo) y 122; en donde  
el epítipo se determina por cristalografía de rayos X y en  
donde los residuos en contacto están dentro de seis (6)  
angstroms o menos del anticuerpo; y en donde dicho anticuerpo  
15 bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a  
fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a  
galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión  
de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO:  
39).

20 Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO:  
1), en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo  
de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo),  
72, 111 y 113-118 (inclusivo). Un anticuerpo que se une a  
Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta  
25 con al menos un residuo de aminoácidos de los siguientes: 50,

55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo);  
opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de  
Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3  
humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40),  
5 pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a  
CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO:  
1), en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo  
de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo),  
10 72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde los residuos en  
contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del  
anticuerpo, según se determina mediante cristalografía de  
rayos X; opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea la  
unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina  
15 humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana  
(SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana  
(SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO:  
1), en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo  
20 de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo),  
72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde los residuos en  
contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del  
anticuerpo, según se determina mediante cristalografía de  
rayos X; en donde el anticuerpo contacta además con al menos  
25 un residuo de los siguientes: 56-61 (inclusivo), 107, 119-120

(inclusivo) y 122; opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión  
 5 de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con los residuos de aminoácidos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120 y 122. Un  
 10 anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con los residuos de aminoácidos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120 y 122, según se determina mediante cristalografía de rayos X. Un anticuerpo que se une  
 15 a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con los residuos de aminoácidos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120 y 122, según se determina mediante cristalografía de rayos X; opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a  
 20 galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo  
 25 de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo),

72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más preferiblemente al menos cinco de los residuos; más preferiblemente al menos seis de los residuos; más preferiblemente al menos siete de los residuos; más preferiblemente al menos ocho de los residuos; más preferiblemente al menos nueve de los residuos; más preferiblemente al menos diez de los residuos; más preferiblemente al menos once de los residuos; más preferiblemente al menos doce de los residuos; más preferiblemente al menos trece de los residuos; o más preferiblemente todos los residuos.

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más preferiblemente al menos cinco de los residuos; más preferiblemente al menos seis de los residuos; más preferiblemente al menos siete de los residuos; más preferiblemente al menos ocho de los residuos; más preferiblemente al menos nueve de los residuos; más preferiblemente al menos diez de los residuos; más

preferiblemente al menos once de los residuos; más  
preferiblemente al menos doce de los residuos; más  
preferiblemente al menos trece de los residuos; o más  
preferiblemente todos los residuos; en donde dicho anticuerpo  
5 bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a  
fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a  
galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión  
de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO:  
39).

10 Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO:  
1), en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo  
de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo),  
72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde el anticuerpo  
contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al  
15 menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos  
cuatro de los residuos; más preferiblemente al menos cinco de  
los residuos; más preferiblemente al menos seis de los  
residuos; más preferiblemente al menos siete de los residuos;  
más preferiblemente al menos ocho de los residuos; más  
20 preferiblemente al menos nueve de los residuos; más  
preferiblemente al menos diez de los residuos; más  
preferiblemente al menos once de los residuos; más  
preferiblemente al menos doce de los residuos; más  
preferiblemente al menos trece de los residuos; o más  
25 preferiblemente todos los residuos; en donde los residuos en

contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo, según se determina mediante cristalografía de rayos X.

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más preferiblemente al menos cinco de los residuos; más preferiblemente al menos seis de los residuos; más preferiblemente al menos siete de los residuos; más preferiblemente al menos ocho de los residuos; más preferiblemente al menos nueve de los residuos; más preferiblemente al menos diez de los residuos; más preferiblemente al menos once de los residuos; más preferiblemente al menos doce de los residuos; más preferiblemente al menos trece de los residuos; o más preferiblemente todos los residuos; en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo, según se determina mediante cristalografía de rayos X; opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana

(SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, en donde el anticuerpo está glicosilado.

La presente invención proporciona una molécula de  
5 ADN que comprende una secuencia de polinucleótido que  
codifica un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos  
de SEQ ID NO: 10, 22 o 34. La presente invención proporciona  
una molécula de ADN que comprende una secuencia de  
polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene la  
10 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, 23 o 35. La  
presente invención proporciona una molécula de ADN que  
comprende un par de secuencias de polinucleótidos que  
codifican dos polipéptidos distintos que tienen la secuencia  
de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y  
15 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona una molécula de  
ADN que comprende una secuencia de polinucleótido que  
codifica un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos  
de SEQ ID NO: 10, 22 o 34, en donde la secuencia de  
20 polinucleótido comprende SEQ ID NO: 12, 24 o 36,  
respectivamente. La presente invención proporciona una  
molécula de ADN que comprende una secuencia de polinucleótido  
que codifica un polipéptido que tiene la secuencia de  
aminoácidos de SEQ ID NO: 11, 23 o 35, en donde la secuencia  
25 de polinucleótido comprende SEQ ID NO: 13, 25 o 37,

respectivamente.

La presente invención proporciona una célula de mamífero capaz de expresar un anticuerpo que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos dadas en SEQ ID NOs: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona una célula de mamífero capaz de expresar un anticuerpo que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.

La presente invención proporciona una célula de mamífero capaz de expresar un anticuerpo que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23.

La presente invención proporciona una célula de mamífero capaz de expresar un anticuerpo que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.

La presente invención proporciona un proceso para producir un anticuerpo que comprende cultivar una célula de mamífero capaz de expresar el anticuerpo y recuperar el

anticuerpo; en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera que tiene las secuencias de aminoácidos dadas en las SEQ ID NOs: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona un proceso para producir un anticuerpo que comprende cultivar una célula de mamífero capaz de expresar el anticuerpo y recuperar el anticuerpo; en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.

La presente invención proporciona un proceso para producir un anticuerpo que comprende cultivar una célula de mamífero capaz de expresar el anticuerpo y recuperar el anticuerpo; en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 y una cadena ligera que tiene las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 23.

La presente invención proporciona un proceso para producir un anticuerpo que comprende cultivar una célula de mamífero capaz de expresar el anticuerpo y recuperar el anticuerpo; en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 35.

La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano descrito aquí producido por un proceso de la presente invención.

5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención, y un portador, diluyente o excipiente aceptable.

La presente invención proporciona un método para  
10 tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende  
15 administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano, en donde el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de  
20 riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando o cáncer de hígado.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende  
25 administrar a un paciente que lo necesite una cantidad

efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano, en donde el  
cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de  
células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer  
colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de  
5 riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama,  
cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando  
o cáncer de hígado; en donde el anticuerpo comprende una  
HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las  
secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 2, 3,  
10 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19,  
respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente.

En algunas modalidades, la presente invención  
proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende  
administrar a un paciente que lo necesite una cantidad  
15 efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano, en donde el  
cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de  
células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer  
colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de  
riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama,  
20 cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando  
o cáncer de hígado; en donde el anticuerpo comprende una  
cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC  
comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y la LC  
comprende una región variable de cadena ligera (LCVR), en  
25 donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO: 8, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21; o la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano, en donde el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando o cáncer de hígado; en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención, en donde el cáncer es melanoma. La presente invención proporciona un método para

tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención, en donde el cáncer es cáncer de pulmón. La presente invención proporciona un método

5 para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas. La presente invención proporciona un método para

10 tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención, en donde el cáncer es cáncer de cabeza y cuello. La presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a

15 un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención, en donde el cáncer es cáncer colorrectal. La presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad

20 efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención, en donde el cáncer es cáncer de páncreas. La presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-

25 humano de la presente invención, en donde el cáncer es cáncer

gástrico. La presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención, en donde el cáncer es

5 cáncer de riñón. La presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención, en donde el cáncer es cáncer de vejiga. La presente invención

10 proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención, en donde el cáncer es cáncer de próstata. La presente invención proporciona un método para tratar el

15 cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención, en donde el cáncer es cáncer de mama. La presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que

20 lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención, en donde el cáncer es cáncer de ovario. La presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un

25 anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención, en

donde el cáncer es cáncer de esófago. La presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente  
5 invención, en donde el cáncer es sarcoma de tejido blando. La presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención, en donde el cáncer es cáncer  
10 de hígado.

En algunas modalidades, los métodos comprenden la administración de una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en combinación simultánea, separada o secuencial con uno o más agentes  
15 quimioterapéuticos. Ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen 5-fluorouracilo, hidroxiurea, gemcitabina, metotrexato, pemetrexed, doxorubicina, etopósido, cetuximab, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, melfalán, dacarbazina, taxol, camptotecina,  
20 FOLFIRI, docetaxel, daunorrubicina, paclitaxel, oxaliplatino, y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, los métodos comprenden la administración de una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en combinación simultánea, separada o secuencial con  
25 radiación ionizante.

La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en terapia. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en terapia; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) y comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste en las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en terapia; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) y comprende HCDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, HCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, HCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, LCDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, LCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 y LCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en terapia; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano se une a Tim-3 humana y comprende HCDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, HCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, HCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, LCDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, LCDR2 que tiene la secuencia

de aminoácidos de SEQ ID NO: 18 y LCDR3 que tiene la  
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19. La presente  
invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para  
uso en terapia; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano se  
5 une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) y comprende una HCDR1 que  
tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, HCDR2 que  
tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27, HCDR3 que  
tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28, LCDR1 que  
tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29, LCDR2 que  
10 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 y LCDR3  
que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31.

La presente invención proporciona un anticuerpo  
Tim-3 anti-humano, para uso en terapia; en donde el  
anticuerpo Tim-3 anti-humano se une a Tim-3 humana (SEQ ID  
15 NO: 1) y comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera  
(LC), en donde la HC comprende una región variable de cadena  
pesada (HCVR) y la LC comprende una región variable de cadena  
ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de  
aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y la LCVR tiene la secuencia de  
20 aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la HCVR tiene la secuencia de  
aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la LCVR tiene la secuencia de  
aminoácidos de SEQ ID NO: 21; o la HCVR tiene la secuencia de  
aminoácidos de SEQ ID NO: 32, y la LCVR tiene la secuencia de  
aminoácidos de SEQ ID NO: 33. La presente invención  
25 proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en

terapia; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) y comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y la LC comprende una  
5 región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en terapia; en donde el anticuerpo Tim-3  
10 anti-humano se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) y comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y la LC comprende una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID  
15 NO: 20, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en terapia; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) y comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en  
20 donde la HC comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y la LC comprende una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33.

25 La presente invención proporciona un anticuerpo

Tim-3 anti-humano, para uso en terapia; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) y comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en terapia; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) y comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en terapia; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) y comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en terapia; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) y comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.

La presente invención proporciona un anticuerpo

Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consisten en las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, HCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, HCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, LCDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, LCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, y LCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, HCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, HCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, LCDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, LCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18, y LCDR3 que tiene la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 19. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, HCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27, HCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28, LCDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29, LCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 y LCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31.

La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y la LC comprende una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21; o la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada

(HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y la LC comprende una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 y la LCVR

5 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC comprende una región

10 variable de cadena pesada (HCVR) y la LC comprende una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para

15 uso en el tratamiento de cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y la LC comprende una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de

20 aminoácidos de SEQ ID NO: 32, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33.

La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena

25 pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC

tienen las secuencias de aminoácidos dadas en SEQ ID NOs: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de  
5 cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-  
10 humano, para uso en el tratamiento de cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. La presente invención  
15 proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID  
20 NO: 35.

La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello,  
25 cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer gástrico,

cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando o cáncer de hígado.

La presente invención proporciona un anticuerpo  
5 Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer  
10 de mama, cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando o cáncer de hígado; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16,  
15 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y  
20 cuello, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando o cáncer de hígado; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena  
25 pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC

comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y la LC  
comprende una región variable de cadena ligera (LCVR), en  
donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID  
NO: 8, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID  
5 NO: 9; la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID  
NO: 20, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID  
NO: 21; o la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID  
NO: 32, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID  
NO: 33. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3  
10 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde  
el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de  
células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer  
colorrectal, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de  
riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama,  
15 cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando  
o cáncer de hígado; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano  
comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en  
donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de  
SEQ ID NOs: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23,  
20 respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona un anticuerpo  
Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en  
donde el cáncer es melanoma. La presente invención  
proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el  
25 tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de

pulmón. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano para uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas. La presente invención proporciona un anticuerpo

5 Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de cabeza y cuello. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer colorrectal. La presente invención proporciona un anticuerpo

10 Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de páncreas. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer gástrico. La presente invención proporciona un Tim-3 anti-humano, para

15 uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de riñón. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de vejiga. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el

20 tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de próstata. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de mama. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el

25 tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de

ovario. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de esófago. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el  
5 tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es sarcoma de tejido blando. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de hígado.

La presente invención proporciona un anticuerpo  
10 Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es melanoma; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y  
15 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de pulmón; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3,  
20 LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano para su  
25 uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, en donde el cáncer

de pulmón es un cáncer de pulmón de células no pequeñas; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de cabeza y cuello; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer colorrectal; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de páncreas; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de

aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer gástrico; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona un Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de riñón; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de vejiga; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-

humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el  
cáncer es cáncer de próstata; en donde el anticuerpo Tim-3  
anti-humano comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y  
LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de las  
5 SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16,  
17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31,  
respectivamente. La presente invención proporciona un  
anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de  
cáncer, en donde el cáncer es cáncer de mama; en donde el  
10 anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una HCDR1, HCDR2,  
HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de  
aminoácidos de las SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7,  
respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o  
26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente  
15 invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para  
uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer  
de ovario; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende  
una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de  
las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5,  
20 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19,  
respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente.  
La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-  
humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el  
cáncer es cáncer de esófago; en donde el anticuerpo Tim-3  
25 anti-humano comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y

LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es sarcoma de tejido blando; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de hígado; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente.

La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es melanoma; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente

invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de pulmón; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la

5 HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano para su uso en el tratamiento de

10 cáncer de pulmón, en donde el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón de células no pequeñas; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente

15 invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de cabeza y cuello; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de

20 SEQ ID NOs: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer colorrectal; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano

25 comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en

donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de páncreas; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer gástrico; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona un Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de riñón; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de

cáncer, en donde el cáncer es cáncer de vejiga; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de próstata; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de mama; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de ovario; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11,

respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de esófago; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es sarcoma de tejido blando; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano, para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de hígado; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona el anticuerpo Tim-3 anti-humano para uso en combinación simultánea,

separada o secuencial con uno o más agentes quimioterapéuticos.

La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano para uso en combinación simultánea,  
5 separada o secuencial con uno o más agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del cáncer. La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano para uso en combinación simultánea, separada o secuencial con uno o más agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del  
10 cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente  
15 invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano para uso en combinación simultánea, separada o secuencial con uno o más agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la  
20 HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para uso en  
25 combinación simultánea, separada o secuencial con radiación

ionizante. La presente invención proporciona una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para uso en combinación simultánea, separada o secuencial con radiación ionizante en el tratamiento del cáncer. La presente invención

5 proporciona una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para uso en combinación simultánea, separada o secuencial con radiación ionizante en el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consisten de

10 las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para uso en combinación

15 simultánea, separada o secuencial con radiación ionizante en el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

20

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

La presente invención proporciona el uso de un

25 anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un

medicamento para el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS: 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS: 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un

anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y la LC comprende una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21; o la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y la LC comprende una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC

comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y la LC comprende una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20 y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y la LC comprende una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos dadas en SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC tiene la secuencia

de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando o cáncer de hígado. En una modalidad adicional, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo

Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando o cáncer de hígado; en donde el anticuerpo anti-Tim-3 comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. En una modalidad adicional, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando o cáncer de hígado; en donde el anticuerpo anti-Tim-3 comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y la LC comprende una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde: la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO: 8, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21; o la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33. En una modalidad adicional, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en donde el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando o cáncer de hígado; en donde el anticuerpo anti-Tim-3 comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos dadas en SEQ ID NOs: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de melanoma; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o

26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de melanoma; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de pulmón; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de pulmón; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende  
5 una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un  
10 anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer colorrectal; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2,  
15 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer colorrectal;  
20 en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

25 La presente invención proporciona el uso de un

anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer pancreático; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que  
5 consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación  
10 de un medicamento para el tratamiento del cáncer pancreático; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35,  
15 respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer gástrico; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende  
20 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-  
25 humano de la presente invención en la fabricación de un

medicamento para el tratamiento del cáncer gástrico; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, 5 respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de riñón; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente 15 invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de riñón; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen 20 las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la 25 fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer

de vejiga; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o  
5 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de vejiga; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena  
10 pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un  
15 anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2,  
20 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata;  
25 en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena

pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

5           La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de mama; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las  
10   secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un  
15   medicamento para el tratamiento del cáncer de mama; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35,  
20   respectivamente.

          La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de ovario; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende  
25   HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las

secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-  
5 humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de ovario; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11,  
10 respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer  
15 de esófago; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente.  
20 La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de esófago; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC  
25 tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11,

respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la  
5 fabricación de un medicamento para el tratamiento de sarcoma de tejido blando; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19,  
10 respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de sarcoma de tejido blando; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende  
15 una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona el uso de un  
20 anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de hígado; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7,  
25 respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o

26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de hígado; en  
5 donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

10 La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en donde dicho medicamento debe administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más  
15 agentes quimioterapéuticos. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en donde dicho medicamento debe administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente  
20 con uno o más agentes quimioterapéuticos; en donde el anticuerpo anti-Tim-3 comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y  
25 31, respectivamente. La presente invención proporciona el uso

de un anticuerpo Tim-3 anti-humano de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en donde dicho medicamento debe administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más  
5 agentes quimioterapéuticos; en donde el anticuerpo anti-Tim-3 comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

10 La presente invención proporciona el uso de una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento en combinación simultánea, separada o secuencial con radiación ionizante. La presente invención proporciona el uso de una cantidad efectiva de un  
15 anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento en combinación simultánea, separada o secuencial con radiación ionizante; en donde el anticuerpo anti-Tim-3 comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2,  
20 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente. La presente invención proporciona el uso de una cantidad efectiva de un anticuerpo Tim-3 anti-humano para la fabricación de un medicamento en combinación simultánea,  
25 separada o secuencial con radiación ionizante; en donde el

anticuerpo anti-Tim-3 comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC tienen las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; 22 y 23, respectivamente; o 34 y 35, respectivamente.

La presente invención proporciona un anticuerpo Tim-3 anti-humano para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), preferiblemente bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a la fosfatidilserina, pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para uso en terapia. La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para uso en el tratamiento de cáncer. La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde dicha unión bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana, pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39). La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde dicha unión bloquea

la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

5           La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para su uso en combinación simultánea, separada o secuencial con uno o más agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del cáncer. La presente invención proporciona un anticuerpo  
10 monoclonal que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga,  
15 cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando o cáncer de hígado. La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal que se une a un epítotope de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para su uso en combinación simultánea, separada o secuencial con  
20 radiación ionizante en el tratamiento del cáncer. La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para uso en el tratamiento de cáncer. La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para su  
25 uso en el tratamiento de cáncer, en donde dicha unión bloquea

la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana, pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39). La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal que se une a Tim-3  
5 humana (SEQ ID NO: 1) para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde dicha unión bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a la fosfatidilserina humana y al Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a la galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión del Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1  
10 humana (SEQ ID NO: 39).

La presente invención también proporciona un anticuerpo que se une a un epítipo en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con los residuos 50, 55-65, 72, 107, 111,  
15 113-120 y 122. La presente invención también proporciona un anticuerpo que se une a un epítipo en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con los residuos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120, y 122; en donde el epítipo se determina por  
20 cristalografía de rayos X y en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo; en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea  
25 la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ

ID NO: 39).

La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a un epítoto en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo se pone en contacto con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo). La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a un epítoto en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo se pone en contacto con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (incluidos), 72, 111 y 113-118 (inclusivo), en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más preferiblemente al menos cinco de los residuos; más preferiblemente al menos seis de los residuos; más preferiblemente al menos siete de los residuos; más preferiblemente al menos ocho de los residuos; más preferiblemente al menos nueve de los residuos; más preferiblemente al menos diez de los residuos; más preferiblemente al menos once de los residuos; más preferiblemente al menos doce de los residuos; más preferiblemente al menos trece de los residuos; o más preferiblemente todos los residuos.

La presente invención proporciona un anticuerpo que

se une a un epítope en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo se pone en contacto con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); y en donde el anticuerpo contacta adicionalmente con al menos un residuo de los siguientes: 56-61 (inclusivo), 107, 119-120 (inclusivo) y 122. La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a un epítope en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo), en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más preferiblemente al menos cinco de los residuos; más preferiblemente al menos seis de los residuos; más preferiblemente al menos siete de los residuos; más preferiblemente al menos ocho de los residuos; más preferiblemente al menos nueve de los residuos; más preferiblemente al menos diez de los residuos; más preferiblemente al menos once de los residuos; más preferiblemente al menos doce de los residuos; más preferiblemente al menos trece de los residuos; o más preferiblemente todos los residuos; y en donde el anticuerpo contacta adicionalmente con al menos un residuo de los

siguientes: 56-61 (inclusivo), 107, 119-120 (inclusivo) y 122.

La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a un epítoto en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo se pone en contacto con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); Y en el que el anticuerpo contacta adicionalmente con al menos un residuo de los siguientes: 56-61 (inclusivo), 107, 119-120 (inclusivo) y 122. La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a un epítoto en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo), en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más preferiblemente al menos cinco de los residuos; más preferiblemente al menos seis de los residuos; más preferiblemente al menos siete de los residuos; más preferiblemente al menos ocho de los residuos; más preferiblemente al menos nueve de los residuos; más preferiblemente al menos diez de los residuos; más preferiblemente al menos once de los residuos; más preferiblemente al menos doce de los residuos; más

preferiblemente al menos trece de los residuos; o más preferiblemente todos los residuos; y en donde el anticuerpo contacta adicionalmente con al menos un residuo de los siguientes: 56-61 (inclusivo), 107, 119-120 (inclusivo) y  
5 122.

La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a un epítoto en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo se pone en contacto con al menos un residuo de los siguientes: 50,  
10 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde el epítoto se determina por cristalografía de rayos X y en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo; en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a  
15 fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39); y opcionalmente, en donde el anticuerpo contacta además con al menos un residuo de los siguientes: 56-61 (inclusivo),  
20 107, 119-120 (inclusivo) y 122. La presente invención proporciona un anticuerpo que se une a un epítoto en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para uso en el tratamiento del cáncer, en donde el anticuerpo contacta al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118  
25 (inclusivo), en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de

los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos;  
 más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más  
 preferiblemente al menos cinco de los residuos; más  
 preferiblemente al menos seis de los residuos; más  
 5 preferiblemente al menos siete de los residuos; más  
 preferiblemente al menos ocho de los residuos; más  
 preferiblemente al menos nueve de los residuos; más  
 preferiblemente al menos diez de los residuos; más  
 preferiblemente al menos once de los residuos; más  
 10 preferiblemente al menos doce de los residuos; más  
 preferiblemente al menos trece de los residuos; o más  
 preferiblemente todos los residuos; en donde el epítotope se  
 determina por cristalografía de rayos X y en donde los  
 residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o  
 15 menos del anticuerpo; en donde dicho anticuerpo bloquea la  
 unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina  
 humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana  
 (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana  
 (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39); y  
 20 opcionalmente, en donde el anticuerpo contacta adicionalmente  
 con al menos un residuo de los siguientes: 56-61 (inclusivo),  
 107, 119-120 (inclusivo) y 122.

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO:  
 1) para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el  
 25 anticuerpo contacta con al menos un residuo de aminoácido de

los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo). Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo, según se determina mediante cristalografía de rayos X; opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de aminoácido de

los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo, según se determina mediante cristalografía de rayos X; en donde el anticuerpo contacta además con al menos un residuo de los siguientes: 56-61 (inclusivo), 107, 119-120 (inclusivo) y 122; opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con los residuos de aminoácidos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120 y 122, como es determinado por cristalografía de rayos X. Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1)) para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con los residuos de aminoácidos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120 y 122, como se determina por cristalografía de rayos X; opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más preferiblemente al menos cinco de los residuos; más preferiblemente al menos seis de los residuos; más preferiblemente al menos siete de los residuos; más preferiblemente al menos ocho de los residuos; más preferiblemente al menos nueve de los residuos; más preferiblemente al menos diez de los residuos; más preferiblemente al menos once de los residuos; más preferiblemente al menos doce de los residuos; más preferiblemente al menos trece de los residuos; o más preferiblemente todos los residuos.

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más preferiblemente al menos cinco de los residuos; más

preferiblemente al menos seis de los residuos; más  
preferiblemente al menos siete de los residuos; más  
preferiblemente al menos ocho de los residuos; más  
preferiblemente al menos nueve de los residuos; más  
5 preferiblemente al menos diez de los residuos; más  
preferiblemente al menos once de los residuos; más  
preferiblemente al menos doce de los residuos; más  
preferiblemente al menos trece de los residuos; o más  
preferiblemente todos los residuos; en donde los residuos en  
10 contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del  
anticuerpo, según se determina mediante cristalografía de  
rayos X.

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO:  
1) para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el  
15 anticuerpo contacta con al menos un residuo de aminoácido de  
los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118  
(inclusivo); en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de  
los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos;  
más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más  
20 preferiblemente al menos cinco de los residuos; más  
preferiblemente al menos seis de los residuos; más  
preferiblemente al menos siete de los residuos; más  
preferiblemente al menos ocho de los residuos; más  
preferiblemente al menos nueve de los residuos; más  
25 preferiblemente al menos diez de los residuos; más

preferiblemente al menos once de los residuos; más  
preferiblemente al menos doce de los residuos; más  
preferiblemente al menos trece de los residuos; o más  
preferiblemente todos los residuos; en donde los residuos en  
5 contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del  
anticuerpo, según se determina mediante cristalografía de  
rayos X; opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea la  
unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina  
humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana  
10 (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana  
(SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO:  
1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento  
de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un  
15 residuo de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65  
(inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo). Un anticuerpo que  
se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de  
un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el  
anticuerpo contacta con al menos un residuo de aminoácido de  
20 los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118  
(inclusivo); opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea  
la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina  
humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana  
(SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana  
25 (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo, según se determina mediante cristalografía de rayos X; opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo, según se determina mediante cristalografía de rayos X; en donde el anticuerpo contacta además con al menos un residuo de los siguientes: 56-61 (inclusivo), 107, 119-120 (inclusivo) y 122; opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ

ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con los residuos de aminoácidos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120, y 122, según se determina mediante cristalografía de rayos X. Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con los residuos de aminoácidos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120 y 122, según se determina mediante cristalografía de rayos X; opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más

preferiblemente al menos cinco de los residuos; más  
preferiblemente al menos seis de los residuos; más  
preferiblemente al menos siete de los residuos; más  
preferiblemente al menos ocho de los residuos; más  
5 preferiblemente al menos nueve de los residuos; más  
preferiblemente al menos diez de los residuos; más  
preferiblemente al menos once de los residuos; más  
preferiblemente al menos doce de los residuos; más  
preferiblemente al menos trece de los residuos; o más  
10 preferiblemente todos los residuos.

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO:  
1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento  
de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un  
residuo de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65  
15 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde el  
anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos;  
preferiblemente al menos tres de los residuos; más  
preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más  
preferiblemente al menos cinco de los residuos; más  
20 preferiblemente al menos seis de los residuos; más  
preferiblemente al menos siete de los residuos; más  
preferiblemente al menos ocho de los residuos; más  
preferiblemente al menos nueve de los residuos; más  
preferiblemente al menos diez de los residuos; más  
25 preferiblemente al menos once de los residuos; más

preferiblemente al menos doce de los residuos; más  
preferiblemente al menos trece de los residuos; o más  
preferiblemente todos los residuos; en donde los residuos en  
contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del  
5 anticuerpo, según se determina mediante cristalografía de  
rayos X.

Un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO:  
1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento  
de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un  
10 residuo de aminoácido de los siguientes: 50, 55, 62-65  
(inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde el  
anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos;  
preferiblemente al menos tres de los residuos; más  
preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más  
15 preferiblemente al menos cinco de los residuos; más  
preferiblemente al menos seis de los residuos; más  
preferiblemente al menos siete de los residuos; más  
preferiblemente al menos ocho de los residuos; más  
preferiblemente al menos nueve de los residuos; más  
20 preferiblemente al menos diez de los residuos; más  
preferiblemente al menos once de los residuos; más  
preferiblemente al menos doce de los residuos; más  
preferiblemente al menos trece de los residuos; o más  
preferiblemente todos los residuos; en donde los residuos en  
25 contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del

anticuerpo, según se determina mediante cristalografía de rayos X; opcionalmente, en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo monoclonal que se une a un epítotope de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo monoclonal que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde dicha unión bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana, pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39). La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo monoclonal que se une a un epítotope de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde dicha unión bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39). La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo monoclonal que se une a un epítotope de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación

de un medicamento para el tratamiento de cáncer en combinación simultánea, separada o secuencial con uno o más fármacos agentes quimioterapéuticos.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo monoclonal que se une a un epítoto de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, 10 cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando o cáncer de hígado. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo monoclonal que se une a un epítoto de Tim-3 humana (SEQ ID 15 NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en combinación simultánea, separada o secuencial con radiación ionizante.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo monoclonal que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 20 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde dicha unión bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana, pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39). La presente invención proporciona el 25 uso de un anticuerpo monoclonal que se une a Tim-3 humana

(SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde dicha unión bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39). La presente invención también proporciona el uso de un anticuerpo que se une a un epítipo en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con los residuos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120 y 122. La presente invención también proporciona el uso de un anticuerpo que se une a un epítipo en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con los residuos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120 y 122; en donde el epítipo se determina por cristalografía de rayos X y en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo; en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39).

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo que se une a un epítipo en Tim-3 humana (SEQ ID

NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo). La presente  
5 invención proporciona el uso de un anticuerpo que se une a un epítipo en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50 , 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118  
10 (inclusivo), en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más preferiblemente al menos cinco de los residuos; más preferiblemente al menos seis de los residuos; más  
15 preferiblemente al menos siete de los residuos; más preferiblemente al menos ocho de los residuos; más preferiblemente al menos nueve de los residuos; más preferiblemente al menos diez de los residuos; más preferiblemente al menos once de los residuos; más  
20 preferiblemente al menos doce de los residuos; más preferiblemente al menos trece de los residuos; o más preferiblemente todos los residuos.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo que se une a un epítipo en Tim-3 humana (SEQ ID  
25 NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el

tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); y en donde el anticuerpo contacta adicionalmente con al menos un residuo de los siguientes: 56-61 (inclusivo), 107, 119-120 (inclusivo) y 122. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo que se une a un epítipo en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo), en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más preferiblemente al menos cinco de los residuos; más preferiblemente al menos seis de los residuos; más preferiblemente al menos siete de los residuos; más preferiblemente al menos ocho de los residuos; más preferiblemente al menos nueve de los residuos; más preferiblemente al menos diez de los residuos; más preferiblemente al menos once de los residuos; más preferiblemente al menos doce de los residuos; más preferiblemente al menos trece de los residuos; o más preferiblemente todos los residuos; y en donde el anticuerpo contacta adicionalmente con al menos un residuo de los

siguientes: 56-61 (inclusivo), 107, 119-120 (inclusivo) y 122.

La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo que se une a un epítotope en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo); en donde el epítotope se determina por cristalografía de rayos X y en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo; en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana (SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39); y opcionalmente, en donde el anticuerpo contacta además con al menos un residuo de los siguientes: 56-61 (inclusivo), 107, 119-120 (inclusivo) y 122. La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo que se une a un epítotope en Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en donde el anticuerpo contacta con al menos un residuo de los siguientes: 50, 55, 62-65 (inclusivo), 72, 111 y 113-118 (inclusivo), en donde el anticuerpo contacta: al menos dos de los residuos; preferiblemente al menos tres de los residuos; más

preferiblemente al menos cuatro de los residuos; más  
preferiblemente al menos cinco de los residuos; más  
preferiblemente al menos seis de los residuos; más  
preferiblemente al menos siete de los residuos; más  
5 preferiblemente al menos ocho de los residuos; más  
preferiblemente al menos nueve de los residuos; más  
preferiblemente al menos diez de los residuos; más  
preferiblemente al menos once de los residuos; más  
preferiblemente al menos doce de los residuos; más  
10 preferiblemente al menos trece de los residuos; o más  
preferiblemente todos los residuos; en donde el epítope se  
determina por cristalografía de rayos X y en donde los  
residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o  
menos del anticuerpo; en donde dicho anticuerpo bloquea la  
15 unión de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a fosfatidilserina  
humana y Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) a galectina-9 humana  
(SEQ ID NO: 40), pero no bloquea la unión de Tim-3 humana  
(SEQ ID NO: 1) a CEACAM1 humana (SEQ ID NO: 39); y  
opcionalmente, en donde el anticuerpo contacta además con al  
20 menos un residuo de los siguientes: 56-61 (inclusivo), 107,  
119-120 (inclusivo) y 122.

Una composición farmacéutica para el tratamiento de  
cáncer, que comprende un anticuerpo que se une a Tim-3 humana  
(SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende HCDR1, HCDR2,  
25 HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en donde: HCDR1 tiene la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2; HCDR2 tiene la  
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, HCDR3 tiene la  
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, LCDR1 tiene la  
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, LCDR2 tiene la  
 5 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, y LCDR3 tiene la  
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7; HCDR1 tiene la  
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, HCDR2 tiene la  
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, HCDR3 tiene la  
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, LCDR1 tiene la  
 10 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, LCDR2 tiene la  
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18, y LCDR3 tiene la  
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19; o HCDR1 tiene la  
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, HCDR2 tiene la  
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27, HCDR3 tiene la  
 15 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28, LCDR1 tiene la  
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29, LCDR2 tiene la  
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30, y LCDR3 tiene la  
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31.

Una composición farmacéutica para el tratamiento de  
 20 cáncer, que comprende un anticuerpo que se une a Tim-3 humana  
 (SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende una región  
 variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de  
 cadena ligera (LCVR), en donde: HCVR tiene la secuencia de  
 aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y la LCVR tiene la secuencia de  
 25 aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la HCVR tiene la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21; o la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33.

5                   Una composición farmacéutica para el tratamiento de  
cáncer, que comprende un anticuerpo que se une a Tim-3 humana  
(SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende una cadena pesada  
(HC) y una cadena ligera (LC), en donde: la HC tiene la  
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y la LC tiene la  
10 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; la HC tiene la  
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 y la LC tiene la  
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23; o la HC tiene la  
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y la LC tiene la  
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.

15                   Una composición farmacéutica para el tratamiento de  
cáncer, que comprende un anticuerpo que se une a Tim-3 humana  
(SEQ ID NO: 1), el anticuerpo que comprende una cadena pesada  
(HC) y una cadena ligera (LC), en donde: la HC tiene la  
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y la LC tiene la  
20 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; la HC tiene la  
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 y la LC tiene la  
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23; o la HC tiene la  
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y la LC tiene la  
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35; en donde el cáncer  
25 es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello,

cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando o cáncer de hígado.

5                   Una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer, que comprende un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con los residuos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120 y 122 de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1); en donde los residuos en contacto  
10 están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo, según se determina mediante cristalografía de rayos X.

                  Una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer, que comprende un anticuerpo que se une a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo contacta con los  
15 residuos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120 y 122 de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1); en donde los residuos en contacto están dentro de seis (6) angstroms o menos del anticuerpo, según se determina mediante cristalografía de rayos X; en donde el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de  
20 cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando o cáncer de hígado.

                  En algunas modalidades, se proporciona un método  
25 para evaluar la eficacia de un anticuerpo Tim-3 anti-humano

(SEQ ID NO: 1), el método que comprende (a) combinar un  
hibridoma de células T de murino que expresa Tim-3 humana  
(SEQ ID NO: 1), una célula presentadora de antígeno de  
murino, un péptido reconocido por el hibridoma de células T  
5 de murino y un anticuerpo Tim-3 anti-humano, y (b) medir la  
producción de citoquinas de murino. En algunas modalidades,  
se proporciona un método para evaluar la eficacia de un  
anticuerpo Tim-3 anti-humano, el método que comprende (a)  
combinar un hibridoma de células T de murino que expresa Tim-  
10 3 humana (SEQ ID NO: 1), una célula presentadora de antígeno  
de murino, un péptido reconocido por el hibridoma de células  
T de murino, y un anticuerpo Tim-3 anti-humano, y (b) medir  
la producción de citoquina de murino; en donde el anticuerpo  
Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2  
15 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ  
ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17,  
18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31,  
respectivamente.

En algunas modalidades, se proporciona un método  
20 para evaluar la eficacia de un anticuerpo Tim-3 anti-humano  
(SEQ ID NO: 1), el método que comprende (a) combinar un  
hibridoma de células T de murino que expresa Tim-3 humana  
(SEQ ID NO: 1), una célula presentadora de antígeno de  
murino, un péptido reconocido por el hibridoma de células T  
25 de murino, y un anticuerpo Tim-3 anti-humano, y (b) medir la

producción de citoquina de murino; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente; en donde el péptido reconocido por el hibridoma de células T de murino es ISQAVHAAHAEINEAGR (SEQ ID NO: 38); en donde la citoquina de murino es IL - 2, interferón-gamma, TNF-alfa, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, se proporciona un método para evaluar la eficacia de un anticuerpo Tim-3 anti-humano, el método que comprende (a) combinar un hibridoma de células T de murino que expresa Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), una célula presentadora de antígeno de murino, un péptido reconocido por el hibridoma de células T de murino, y un anticuerpo Tim-3 anti-humano, y (b) medir la producción de citoquina de murino; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente; en donde el péptido reconocido por el hibridoma de células T de murino es ISQAVHAAHAEINEAGR (SEQ ID NO: 38); en donde la citoquina de murino es IL - 2, interferón-gamma, TNF-alfa, o combinaciones de los mismos; en donde la producción de

citoquina de murino se mide mediante ensayo de inmunopunto unido a enzima, ensayo inmunosorbente unido a enzima, o citometría de flujo; y en donde la célula presentadora de antígeno de murino es una célula A20.

5               En algunas modalidades, se proporciona un método para evaluar la eficacia de un anticuerpo Tim-3 anti-humano, el método que comprende (a) combinar un hibridoma de células T de murino que expresa Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) y un anticuerpo Tim-3 anti-humano, y (b) medir la unión del  
10 anticuerpo Tim-3 anti-humano al hibridoma de células T de murino que expresa Tim-3; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o 26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente.  
15 En algunas modalidades, se proporciona un método para evaluar la eficacia de un anticuerpo Tim-3 anti-humano, el método que comprende (a) combinar un hibridoma de células T de murino que expresa Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1) y un anticuerpo Tim-3  
20 anti-humano, y (b) medir la unión del anticuerpo Tim-3 anti-humano al hibridoma de células T de murino que expresa Tim-3; en donde el anticuerpo Tim-3 anti-humano comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consiste en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS: 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o  
25 respectivamente; 14, 15, 16, 17, 18 y 19, respectivamente; o

26, 27, 28, 29, 30 y 31, respectivamente; en donde la unión del anticuerpo Tim-3 anti-humano se mide por citometría de flujo.

El antígeno de murino que presenta preferiblemente  
5 es singenético con el hibridoma de células T de murino antes de introducir el gen Tim-3 humana en el hibridoma de células T de murino. Las células presentadoras de antígeno de murino son células de murino que expresan el (los) gen(es) II complejo(s) de histocompatibilidad principal; ejemplos no  
10 limitantes de los cuales incluyen I-A<sup>d</sup>. Ejemplos no limitantes de células presentadoras de antígeno de murino incluyen células B, células dendríticas y monocitos/macrófagos. La célula presente en el antígeno de murino puede ser una célula primaria o una línea celular, un ejemplo no limitante del  
15 cual incluye una célula A20 (ATCC® TIB-208™; una línea celular de linfocitos B de murino derivada de un ratón BALB/cAnN). Ejemplos no limitantes de hibridomas de células T de murino incluyen hibridomas de células T DO11.10 cómo se describe por Shimonkevitz et al., Antigen Recognition by H-2-  
20 Restricted T cells, Journal of Immunology 133 (4), pp. 2067-2074. En algunas modalidades, la producción de citoquina de murino se mide en el nivel de ARN mediante métodos que incluyen, pero no se limitan a PCR en tiempo real, PCR multiplex en tiempo real y PCR. En algunas modalidades, las  
25 citoquinas de murino incluyen otras citoquinas, ejemplos no

limitantes de los cuales incluyen IL-10, TNF-beta/LT-alfa, heterodímero IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-17A, IL-17E, IL-17F, IL-17AF, IL-21, IL-22, IL-26, IL-31, GM-CSF y MIP-3alfa.

5                   Un anticuerpo de la presente invención es un complejo de polipéptido de origen no natural, diseñado. Una molécula de ADN de la presente invención es una molécula de ADN de origen no natural que comprende una secuencia de polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene la  
10   secuencia de aminoácidos de uno de los polipéptidos en un anticuerpo de la presente invención.

                  El anticuerpo de la presente invención es un anticuerpo de tipo IgG y tiene cadenas "pesadas" y cadenas "ligeras" que están reticuladas a través de enlaces disulfuro  
15   intra e inter-cadena. Cada cadena pesada está compuesta por una HCVR N-terminal y una región constante de cadena pesada ("HCCR"). Cada cadena ligera está compuesta por una LCVR y una región constante de cadena ligera ("LCCR"). Cuando se expresan en ciertos sistemas biológicos, los anticuerpos que  
20   tienen secuencias Fc humanas nativas están glicosilados en la región Fc. Típicamente, la glicosilación se produce en la región Fc del anticuerpo en un sitio de N-glicosilación altamente conservado. Los N-glicanos típicamente se unen a la asparagina. Los anticuerpos también pueden ser glicosilados  
25   en otras posiciones.

Opcionalmente, ciertos anticuerpos anti-Tim-3 descritos aquí contienen una porción Fc que se deriva de IgG<sub>1</sub> humana. IgG<sub>1</sub> es bien conocida por unirse a las proteínas de la familia de receptor Fc-gamma (FcγR), así como Clq. La interacción con estos receptores puede inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Por lo tanto, opcionalmente, ciertos anticuerpos anti-Tim-3 descritos aquí son un anticuerpo monoclonal totalmente humano que carece de la función efectora de Fc (IgG<sub>1</sub>, Fc-nulo). Para conseguir un anticuerpo IgG<sub>1</sub> Fc-nulo, es necesaria la mutagénesis selectiva de residuos en la región CH<sub>2</sub> de su región Fc de IgG<sub>1</sub>. Las sustituciones de aminoácidos L234A, L235E y G237A se introducen en IgG<sub>1</sub>Fc para reducir la unión a FcγRI, FcγRIIa y FcγRIII, y las sustituciones A330S y P331S se introducen para reducir la fijación del complemento mediada por Clq. Para reducir la inducción potencial de una respuesta inmune cuando se dosifican en humanos, ciertos aminoácidos pueden requerir retro-mutaciones para coincidir con secuencias de líneas germinales de anticuerpos.

Las regiones de HCVR y LCVR pueden subdividirse además en regiones de hiper-variabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad ("CDRs"), intercaladas con regiones más conservadas, denominadas regiones de marco ("FR"). Cada HCVR y LCVR se compone de tres

CDRs y cuatro FRs, dispuestas de amino-término a carboxi-término en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Aquí, las tres CDRs de la cadena pesada se denominan "HCDR1, HCDR2 y HCDR3" y las tres CDRs de la cadena  
5 ligera se denominan como "LCDR1, LCDR2 y LCDR3". Las CDRs contienen la mayoría de los residuos que forman interacciones específicas con el antígeno. Actualmente existen tres sistemas de asignación de CDR para anticuerpos que se utilizan para la delineación de secuencias. La definición CDR  
10 del Norte (North et al., "A New Clustering de anticuerpo CDR Loop Conformations", Journal of Molecular Biology, 406, 228-256 (2011)) se basa en la agrupación de propagación por afinidad con un gran número de estructuras cristalinas. Para los propósitos de la presente invención, se utilizan las  
15 definiciones CDR del Norte.

Un ADN aislado que codifica una región de HCVR puede convertirse en un gen de cadena pesada de longitud completa uniendo operativamente el ADN que codifica HCVR a otra molécula de ADN que codifica regiones constantes de  
20 cadena pesada. Las secuencias de genes de la región constante de la cadena pesada de humanos, así como de otros mamíferos son conocidos en la técnica. Los fragmentos de ADN que abarcan estas regiones se pueden obtener, por ejemplo, mediante amplificación PCR estándar.

25 Un ADN aislado que codifica una región LCVR puede

convertirse en un gen de cadena ligera de longitud completa uniendo operativamente el ADN que codifica LCVR a otra molécula de ADN que codifica una región constante de cadena ligera. Las secuencias de genes de región constante de cadena ligera de humanos así como de otros mamíferos, se conocen en la técnica. Los fragmentos de ADN que abarcan estas regiones se pueden obtener por amplificación de PCR estándar. La región constante de cadena ligera puede ser una región constante kappa o lambda humana. Preferentemente para anticuerpos de la presente invención, la región constante de cadena ligera es una región constante kappa humana.

Los polinucleótidos de la presente invención se expresarán en una célula hospedera después de que las secuencias se han unido operativamente a una secuencia de control de expresión. Los vectores de expresión son típicamente replicables en los organismos hospederos como episomas o como parte integral del ADN cromosómico hospedero. Comúnmente, los vectores de expresión contendrán marcadores de selección, por ejemplo, tetraciclina, neomicina y dihidrofolato reductasa, para permitir la detección de aquellas células transformadas con las secuencias de ADN deseadas.

El anticuerpo de la presente invención puede producirse fácilmente en células de mamífero, cuyos ejemplos no limitantes incluyen células CHO, NSO, HEK293 o COS. Las

células hospederas se cultivan usando técnicas bien conocidas en la técnica.

Los vectores que contienen las secuencias de polinucleótido de interés (por ejemplo, los polinucleótidos  
5 que codifican los polipéptidos del anticuerpo y las secuencias de control de expresión) se pueden transferir a la célula hospedera por métodos bien conocidos, que varían dependiendo del tipo de hospedero celular.

Se pueden emplear varios métodos de purificación de  
10 proteínas y tales métodos son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Deutscher, *Methods in Enzymology* 182: 83-89 (1990) y Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice*, 3<sup>a</sup> edición, Springer, NY (1994).

En otras modalidades de la presente invención, el  
15 anticuerpo, o los ácidos nucleicos que codifican el mismo, se proporciona en forma aislada. Como se usa aquí, el término "aislado" se refiere a una proteína, péptido o ácido nucleico que está libre o sustancialmente libre de cualquier otra especie macromolecular encontrada en un entorno celular.  
20 "Sustancialmente libre", como se usa aquí, significa que la proteína, péptido o ácido nucleico de interés comprende más del 80% (en una base molar) de las especies macromoleculares presentes, preferiblemente más del 90% y más preferiblemente más del 95%.

25 El anticuerpo de la presente invención, o

composiciones farmacéuticas que lo comprenden, se pueden administrar por rutas parenterales (por ejemplo, subcutánea e intravenosa). Un anticuerpo de la presente invención se puede administrar a un paciente junto con portadores, diluyentes o  
5 excipientes farmacéuticamente aceptables en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica (por ejemplo Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 22<sup>a</sup> ed. (2012), A. Loyd et al., Pharmaceutical  
10 Press) y comprenden un anticuerpo, como se describe aquí, y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta deseada óptima (por ejemplo, un  
15 efecto terapéutico). Las dosificaciones de tratamiento pueden ser tituladas para optimizar la seguridad y la eficacia. Los esquemas de dosificación, para la administración intravenosa (iv) o no intravenosa, localizados o sistémicos, o combinaciones de los mismos variarán típicamente desde una  
20 única dosificación en bolo o infusión continua hasta múltiples administraciones por día (por ejemplo, cada 4-6 horas), o como se indica por el médico tratante y la condición del paciente.

El término "que trata" (o "tratar" o "tratamiento")  
25 se refiere a ralentizar, interrumpir, detener, aliviar,

parar, reducir o revertir la progresión o gravedad de un síntoma, trastorno, condición o enfermedad existente.

"Cantidad efectiva" significa la cantidad de un anticuerpo de la presente invención o composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica del efecto terapéutico deseado sobre un tejido, sistema, animal, mamífero o humano que está siendo buscado por el investigador, médico u otro clínico. Una cantidad efectiva del anticuerpo puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de enfermedad, edad, sexo y peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad efectiva es también aquella en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del anticuerpo es compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

#### Ensayo WINN

Los anticuerpos de la presente invención pueden ensayarse para la actividad inmunomoduladora *in vivo* con el ensayo WINN. En el ensayo WINN, las células tumorales humanas NSCLC NCI-H292 y las células inmunes humanas (alogénicas) se mezclan y co-implantan en un ratón inmunodeficiente, y luego se siguen dosificando con un agente inmunomodulador. La capacidad del agente inmunomodulador para inhibir o retardar

la formación de tumores o para mantener la persistencia intra-tumoral puede evaluarse como sigue.

El día 0, ratones NSG de Jackson Laboratories (7 semanas de edad, hembra, en grupos de 8-10 ratones) se  
5 implantan en un matraz subcutáneamente con  $2 \times 10^6$  células H292, o una mezcla de  $2 \times 10^6$  células H292 y  $1 \times 10^6$  PBMC humanas en HBSS (0.2 ml de volumen total). A partir del día 0, los ratones se tratan con una inyección i.p. de IgG humana de control a 10 mg/kg o Anticuerpo A a 1 mg/kg o 10 mg/kg,  
10 una vez por semana durante seis semanas. El bienestar y el comportamiento del animal, que incluye la preparación y la deambulación, se monitorea al menos dos veces por semana.

Las secciones tumorales del modelo se pueden analizar para la persistencia de células T CD3-positivas y  
15 CD8-positivas midiendo la presencia de células T CD3-positivas y CD8-positivas por tinción para CD3 y CD8 y analizando con Aperio ScanScope™. La macro de análisis de imágenes nucleares de IHC detecta la tinción nuclear de un cromógeno objetivo para las células individuales en aquellas  
20 regiones que son elegidas por el usuario y cuantifica sus intensidades. Tres a cinco anotaciones se hacen a partir de área de tumor viable y se utiliza en el ajuste de los parámetros hasta que los resultados del algoritmo generan la identificación de la célula consistente. La macro se guarda y  
25 las diapositivas se registran para su análisis. El % de

células CD3-positivas y CD8-positivas como un porcentaje del número total de células se calculan mediante el software Aperio.

En experimentos realizados esencialmente como se describe en este ensayo WINN, mediante análisis IHC, los ratones co-implantados con tumores NCI-H292 y PBMCs y dosificados con el Anticuerpo A a 10 mg/kg resulta en un aumento significativo (30%) de células T intratumorales CD3-positivas y CD8-positivas en comparación con ratones co-implantados con tumores NCI-H292 y PBMCs y tratados con la IgG control (6.5%) ( $P = 0.03$ ).

Modelo de xenoinjerto de tumor humano establecido en ratones NSG humanizados con células T humanas primarias

La eficacia de los anticuerpos de la presente invención puede ensayarse en el modelo de xenoinjerto NSCLC humano NCI-HCC827 (cáncer de pulmón de células no pequeñas) para evaluar la capacidad de retrasar o destruir tumores establecidos en el modelo. El día 0,  $1 \times 10^7$  células NCI-HCC827 se implantan subcutáneamente en el flanco de ratones NSG (7 semanas de edad, hembras, 8 ratones por grupo). Cuando los tumores alcanzan un volumen de  $\sim 400 \text{ mm}^3$  ( $\sim$ días 30-32), los ratones se infunden (i.v.) con  $2.5 \times 10^6$  células T humanas previamente expandidas. Las células T humanas previamente expandidas se generan aislando células T humanas de sangre

completa y expandiéndose utilizando Dynabeads® Human T-Activator CD3/CD28 durante 10 días. Las células T humanas previamente expandidas pueden ser crioconservadas para uso posterior. Un día después de la infusión de células T, los  
5 ratones se dosifican a 10 mg/kg por inyección i.p. semanal (4 dosis totales) con IgG humana o anticuerpo A. El bienestar y el comportamiento animal, incluyendo el aseo y la ambulación se controlan al menos dos veces por semana.

El peso corporal y el volumen tumoral se miden dos  
10 veces por semana. Los volúmenes de tumores se midieron dos veces por semana a partir del día 4 implantación post-célula utilizando pinzas electrónicas como se describió anteriormente. Volumen del tumor ( $\text{mm}^3$ ) =  $\pi/6 \times \text{Longitud} \times \text{Ancho}^2$ . La eficacia antitumoral se expresa como la relación T/C en  
15 porcentaje y se calcula como se resume a continuación: % de T/C se calcula mediante la fórmula  $100 \Delta T / \Delta C$  si  $\Delta T > 0$  de los valores medios geométricos.  $\Delta T$  = volumen tumoral medio del grupo tratado con fármaco en el último día del estudio - volumen tumoral medio del grupo tratado con fármaco el día  
20 inicial de la dosificación;  $\Delta C$  = volumen tumoral medio del grupo de control en el día final del estudio - volumen tumoral medio del grupo de control en el día inicial de la dosificación. Adicionalmente, el % de regresión se calcula utilizando la fórmula =  $100 \times \Delta T / T_{\text{inicial}}$  si  $\Delta T < 0$ . Los animales  
25 sin tumores medibles se consideran respondedores completos

(CR) y los tumores con regresiones >50% son respondedores parciales.

En los experimentos realizados esencialmente como se describe anteriormente, el tratamiento con el Anticuerpo A (Tim-3 anti-humano) inhibe significativamente el crecimiento tumoral en los ratones NSG humanizados, en comparación con el tratamiento con IgG humana (Cuadro 1). El día 76, el tratamiento con el anticuerpo A da como resultado un T/C = 2%. El día 110, el tratamiento con anticuerpo A da como resultado un CR de 3/8.

**CUADRO 1****Volumen del tumor (mm<sup>3</sup>) en el modelo de xenoinjerto NSCLC****humano NCI-HCC827**

|    |     |                          |     |                 |     |
|----|-----|--------------------------|-----|-----------------|-----|
| 5  |     | IgG humana<br>de Control |     | Anticuerpo<br>A |     |
|    | Day | Mean                     | SEM | Mean            | SEM |
|    | 21  | 152                      | 13  | 164             | 85  |
|    | 28  | 289                      | 24  | 309             | 160 |
|    | 30  | 332                      | 28  | 358             | 186 |
|    | 34  | 388                      | 32  | 403             | 209 |
|    | 36  | 414                      | 34  | 505             | 262 |
|    | 40  | 706                      | 59  | 628             | 326 |
| 10 | 43  | 752                      | 62  | 733             | 380 |
|    | 47  | 858                      | 71  | 763             | 396 |
|    | 50  | 932                      | 77  | 747             | 387 |
|    | 55  | 982                      | 81  | 807             | 418 |
|    | 57  | 1212                     | 100 | 843             | 437 |
|    | 62  | 1324                     | 110 | 553             | 287 |
|    | 65  | 1524                     | 126 | 726             | 376 |
| 15 | 69  | 1492                     | 124 | 602             | 312 |
|    | 72  | 1827                     | 151 | 539             | 279 |
|    | 76  | 2030                     | 168 | 375             | 196 |
|    | 79  |                          |     | 375             | 196 |
|    | 83  |                          |     | 414             | 218 |
|    | 85  |                          |     | 331             | 175 |
|    | 90  |                          |     | 192             | 103 |
|    | 93  |                          |     | 235             | 128 |
| 20 | 97  |                          |     | 173             | 95  |
|    | 100 |                          |     | 118             | 65  |
|    | 103 |                          |     | 125             | 69  |
|    | 106 |                          |     | 120             | 67  |
|    | 110 |                          |     | 131             | 73  |

Reacción mixta de linfocitos

La función de bloqueo de señales Tim-3 por anticuerpos de la presente invención puede evaluarse midiendo la liberación de citoquinas durante la activación de células T. Se espera que los niveles de ciertas citoquinas, tales como IFN- $\gamma$ , aumenten si se promueve la activación de las células T mediante el tratamiento con anticuerpos de la presente invención.

Los monocitos CD14<sup>+</sup> se aíslan por selección negativa de PBMC humanas frescas obtenidas de un donador sano (AllCells) usando kit II de aislamiento de monocitos humanos (Miltenny Biotec). Las células dendríticas derivadas de monocitos humanos se generan cultivando los monocitos CD14<sup>+</sup> en medio RPMI-1640 completo en presencia de 62.5 ng/ml de hGM-CSF y 20 ng/ml de hIL-4 durante 7 días. Las células T CD4<sup>+</sup> se purifican a partir de PBMC humanas frescas de un donador sano diferente (AllCells) por selección negativa utilizando el kit de aislamiento de células T CD4 (Miltenyi). Los dos tipos de células se mezclan a continuación en pozos individuales de una placa de 96 pozos con 100  $\mu$ l de medio AIM-V completo que contiene  $1 \times 10^5$  células T CD4<sup>+</sup> y  $2 \times 10^4$  CD inmaduras por pozo. Se añaden 100  $\mu$ l de medio AIM-V completo que contiene 100 nM de IgG1 humana o Anticuerpo A en 6 repeticiones. Después de la incubación durante 3 días a 37°C a 5% de CO<sub>2</sub>, se recogieron los sobrenadantes y se midió el

IFN- $\gamma$  humano con un kit ELISA (R & D Systems). Se utiliza una prueba t no emparejada para comparar los grupos.

En los experimentos realizados esencialmente como se describe anteriormente, la adición del anticuerpo A  
5 aumenta significativamente la secreción de IFN- $\gamma$  en comparación con la adición de IgG1 humana de control ( $3.036 \pm 367$  vs  $1,644 \pm 261$  pg/mL de hIFN- $\gamma$  p = 0.0384).

Análisis de ELISA: El anticuerpo A se une a Tim-3  
10 recombinante

La capacidad de los anticuerpos de la presente invención para unirse a Tim-3 humana se puede medir con un ensayo ELISA. Para el ensayo de unión a Tim-3, se recubre una placa de 96 pozos (Nunc) con Tim-3-Fc humano (R & D Systems)  
15 durante la noche a 4°C. Los pozos se bloquearon durante 2 h con regulador de pH de bloqueo (PBS que contiene albúmina de suero bovino al 3%). Los pozos se lavan tres veces con PBS que contiene 0.1% de Tween-20. A continuación se añade el anticuerpo A o IgG de control (100  $\mu$ l) y se incuba a  
20 temperatura ambiente durante 1 h. Después del lavado, la placa se incuba con 100  $\mu$ l de conjugado de F(ab')<sub>2</sub>-HRP de IgG anti-humano de cabra (Jackson Immuno Research) a temperatura ambiente durante 1 h. Las placas se lavan y después se incuban con 100  $\mu$ l de 3,3', 5,5'-tetrametilbencidina. La  
25 absorbancia a 450 nm se lee en un lector de microplacas. La

concentración efectiva máxima media (EC50) se calcula utilizando el software GraphPad Prism 6.

En experimentos realizados esencialmente como se describe anteriormente, el anticuerpo A se une a Tim-3 humana  
5 con una EC50 de  $2.07 \times 10^{-11}$  M.

Análisis de citometría de flujo: El anticuerpo A se une a la superficie celular Tim-3

La capacidad de los anticuerpos de la presente  
10 invención para unirse a Tim-3 humana de superficie celular se puede medir con un ensayo de citometría de flujo. Las células Tim-3 DO11.10, un Tim-3 humana que expresa una línea celular DO11.10, se usan para este ensayo.

Las células Tim-3 DO11.10 se pueden obtener como  
15 sigue. El gen Tim-3 de longitud completa se puede comprar de Origene Technologies, Inc. y clonarse en un vector de lentivirus pLVX-IRES-Neo de Clontech Laboratories, Inc. usando PCR. El sistema Lenti-X™ de Clontech Laboratories, Inc. se utiliza para generar altos títulos de viriones recombinantes,  
20 incompatibles con la replicación. Los viriones se usan para infectar las células objetivo inmediatamente o se dividen en partes alícuotas y se congelan a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su uso. El hibridoma de células T de murino, línea celular DO11.10, se puede obtener de National Jewish Health®. Los DO11.10 se  
25 cultivan y se mantienen de acuerdo con un protocolo que

acompaña esta línea celular. El día 0, se contaron las células D011.10 y se centrifugaron para eliminar el medio de cultivo. Las pellas celulares se mezclan con viriones que contienen el gen TIM-3 humano o control vectorial y se  
5 incuban a 37°C durante 24 horas. Se añade polibreno cuando se mezclan células y viriones hasta que se alcanza una concentración final de 8 µg/ml. Después de 24 horas, las células D011.10 se sedimentan de nuevo y se resuspenden en medio de cultivo fresco y se incuban a 37°C durante 3 días. A  
10 continuación, las células D011.10 se sedimentan cada 3 días y se resuspenden en medios de selección que contienen 1 mg/ml de Geneticin® para seleccionar células transducidas de forma estable. La expresión de Tim-3 se monitorea mediante citometría de flujo usando anticuerpos obtenidos de R&D  
15 Systems. Después de 2 a 3 semanas en medios de selección, las células D011.10 que expresan Tim-3 resultantes se ordenan para establecer un clon de célula única.

Se añaden células D011.10 y Tim-3 D011.10 a una placa de fondo en V de 96 pozos a  $1 \times 10^5$  células por pozo (100  
20 µl/pozo) en regulador de pH de tinción (DPBS que contiene BSA al 3%). Las células se bloquean Fc en hielo durante 1 hora en regulador de pH de tinción con 30 µg/ml de IgG humana. El anticuerpo A o IgG humana de control se marca con A488 (Molecular Probes®) y se preparan titulaciones de 12 puntos  
25 (diluciones en serie 1:3) de ambos anticuerpos en regulador

de pH de tinción con una concentración inicial de 66.7 nM. Los anticuerpos marcados se añaden a las células y se incuban durante 1 hora a 4°C en la oscuridad. Las células se lavan dos veces con PBS girando durante 5 min a 1200 RPM y  
5 decantando el sobrenadante. La tinta de células vivas/muertas 7-AAD (1:1000 en PBS) se añade a cada pozo a 3 µl/pozo y las células se incuban durante 15 minutos en hielo. Las células se lavan dos veces con PBS y se resuspenden en 100 µl de DPBS que contiene 0.5% de BSA y se analizan en un Intellicyte  
10 iQue. Todas las tinciones se realizan por triplicado. Los datos se analizan con el software FlowJo para identificar poblaciones de células vivas y determinar la intensidad de fluorescencia mediana de cada muestra utilizando el canal de detección AF488 (FL1). Los valores individuales de MFI (es  
15 decir, intensidad de fluorescencia media) se colocan en software GraphPad Prism para generar curvas de respuesta de concentración a partir de las cuales se extrapolan los valores de EC50.

En experimentos realizados esencialmente como se  
20 describe anteriormente, el anticuerpo A se une a células Tim-3 humanas unidas celulares en células Tim-3 DO11.10 de una manera dependiente de la dosis con un valor de EC50 de 0.09 nM.

Análisis de citometría de flujo: El anticuerpo A  
bloquea la interacción de fosfatidilserina con Tim-3 humana

La capacidad de ciertos anticuerpos de la presente invención para bloquear la unión de fosfatidilserina a Tim-3 se puede medir mediante análisis FACS. Para este ensayo de bloqueo de receptor-ligando,  $1 \times 10^6$ /ml de células D011.10 se tratan con camptotecina  $12 \mu\text{M}$  (Sigma®) durante 3 horas a  $37^\circ\text{C}$  para inducir la apoptosis. La FITC-Anexina V (Becton Dickinson®) se utiliza como un control positivo para detectar la existencia de fosfatidilserina. La hTIM-3-Fc biotinilada se une fuertemente a las células tratadas con camptotecina pero no se une a células no tratadas. Las células tratadas con camptotecina se lavan con PBS frío y se resuspenden en regulador de pH de unión (Becton Dickinson®) a  $1 \times 10^6$  células/ml. Los receptores Fc se bloquean al añadir  $50 \mu\text{g/ml}$  de IgG de ratón e IgG de rata a las células e incubando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se preparan titulaciones de 6 puntos (diluciones en serie 1:3) del anticuerpo A en regulador de pH de unión con una concentración de inicio de  $90 \text{ nM}$  y se añaden a  $1 \text{ ml}$  de células y las células se incuban a continuación durante 60 minutos a temperatura ambiente. Biotina de hTIM-3-Fc se añade después a  $0.05 \mu\text{g/pozo}$  a las muestras apropiadas en un volumen de  $200 \mu\text{l}$  y se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células se lavan a continuación dos

veces con regulador de pH de unión por centrifugación a 1200 RPM durante 5 min. Se añaden a cada pozo 2.4 µl/pozo de una solución que contiene estreptavidina-FITC (Biolegend®) (dilución 1:10 en DPBS) y 5 µl/pozo de yoduro de propidio y se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavan dos veces con regulador de pH de unión y se resuspenden en 100 µl de PBS. Las muestras se leen en el IntelliCyt iQue Flow Cytometer y los datos se analizaron con el software FlowJo. Los valores individuales de MFI (es decir, intensidad media de fluorescencia) se colocan en el software GraphPad Prism para generar curvas de respuesta de concentración a partir de las cuales se extrapolan los valores de IC50.

En experimentos realizados esencialmente como se describe anteriormente, el anticuerpo A bloquea la interacción de Tim-3 humana con fosfatidilserina de una manera dependiente de dosis con un valor de CI50 de 0.32 nM y como se ilustra adicionalmente en el cuadro 2.

20

### **CUADRO 2**

|                   | D011.10 no tratada + Biotina de hTIM-3-Fc | D011.10 tratadas con camptotecina + Biotina de hTIM-3-Fc |       |       |       |       |        |        |
|-------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| Anticuerpo A (nM) | 0                                         | 90                                                       | 30    | 10    | 3.3   | 1.1   | 0.37   | 0      |
| MFI               | 1747                                      | 1815                                                     | 19655 | 32574 | 52885 | 96566 | 197146 | 214044 |

25

Ensayo de Bloqueo de Galectina-9: El anticuerpo A  
bloquea la interacción de la galectina-9 humana con Tim-3  
humana

5                   La capacidad de los anticuerpos de la presente  
invención para bloquear la unión de galectina-9 humana a Tim-  
3 humana se puede medir como sigue. Para este ensayo de  
bloqueo de receptor-ligando, se bloquea una placa MSD de 96  
10                   pozos recubierta con estreptavidina (Meso Scale Diagnostics)  
durante 2 horas con 150 µl de regulador de pH de bloqueo  
(PBST que contiene 5% de albúmina de suero bovino). Los pozos  
se lavan tres veces con 200 µl de PBS que contiene Tween-20  
al 0.2%. La galectina-9 humana recombinante (R & D Systems)  
se biotina usando biotina EZ-Link™ (Thermo Scientific™) y  
15                   luego 25 µl de 0.21 µg/ml de galectina-9-biotina recombinante  
humana se añaden y se incuba a temperatura ambiente por 2  
horas. Las placas se lavan tres veces con PBS que contiene  
0.2% de Tween-20. La proteína Tim-3-Fc humana (R & D Systems)  
se ruthinila utilizando un reactivo de éster NHS de sulfo-tag  
20                   (Meso Scale Discovery®) y una pequeña alícuota se almacena a  
-80°C hasta su uso. Los anticuerpos se diluyen en serie  
(comenzando en 13.5 µg/ml) y 50 µl de cada anticuerpo se  
combinan con 50 µl de hTim-3-Fc-ruth diluido a 0.05 µg/ml y  
se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se  
25                   añaden 50 µl de cada combinación a la placa y se incuba

durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavan tres veces con PBS que contiene 0.2% de Tween-20. A continuación se añaden 150 µl de regulador de pH de lectura 1x (Meso Scale Diagnostics) a cada pozo de la placa y la  
5 placa se lee en un Sector Imager 2400 (Meso Scale Diagnostics).

En los experimentos realizados esencialmente como se describe anteriormente, el anticuerpo A bloquea la interacción de Tim-3 humana con galectina-9 humana con un  
10 valor de IC50 de 5.6 nM en comparación con el control de un anticuerpo policlonal anti-humano Tim-3 (R & D Systems) con un valor de IC50 de 7.8 nM. Sin embargo, el anticuerpo Tim-3 anti-humano policlonal puede bloquear hasta 100% de las interacciones de Tim-3 humana con galectina-9 humana,  
15 mientras que el anticuerpo A sólo consigue bloqueo parcial en este ensayo.

Ensayo de Bloqueo CEACAM-1: El anticuerpo A no bloquea la interacción de CEACAM1 humana con Tim-3 humana

20 La capacidad de los anticuerpos de la presente invención para bloquear CEACAM1 humana que se une a Tim-3 humana se puede medir como sigue. Para este ensayo de bloqueo de receptor-ligando, se recubre una placa Immulon 4HBX de 96 pozos (Thermo Scientific) con 100 µl/pozo de 1 µg/ml de Tim-  
25 3-Fc humano a 4°C. La placa se lava tres veces con PBS que

contiene Tween-20 al 0.2% y se bloquea con 200 µl/pozo de PBS con BSA al 3% durante 1 hora a temperatura ambiente. El regulador de pH de bloqueo entonces se elimina y 50 µl de Abs titulado (que incluye Tim-3 anti-humano policlonal, R & D Systems, anticuerpo A e IgG humano de control), comenzando a 600 nM se añaden a una placa y se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente. 50 µl de 20 µg/ml de CEACAM1 (BIOTANG) se añaden directamente a los pozos y se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente (la concentración final de anticuerpo es 300 nM y CEACAM1 es de 10 µg/ml). La placa se lava tres veces con PBS que contiene 0.2% de Tween-20 y se añaden 100 µl de 0.2 µg/ml de anticuerpo CEACAM1 humana biotinilado (R & D Systems) y se incuba entonces durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lava tres veces con PBS que contiene 0.2% de Tween-20 y después se añaden 100 µl de estreptavidina peroxidasa (Jackson ImmunoResearch Laboratories) y después se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lava seis veces con PBS que contiene 0.2% de Tween-20 y se desarrolla utilizando 100 µl/pozo de una solución A y B de sustrato TMB 1:1 (KPL) durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detiene entonces con 100 µl/pozo de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1 N y la placa se lee en un lector de placas SpectraMax® a 450 nm.

En experimentos realizados esencialmente como se describe anteriormente, el Anticuerpo A no bloquea

significativamente la unión de CEACAM1 a Tim-3 humana, como se ilustra en el cuadro 3 a continuación.

**CUADRO 3**

5

|                                  |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------------------------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|
|                                  |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |
| Concentración de anticuerpo (nM) | 0.015 | 0.046 | 0.137 | 0.41 | 1.24 | 3.71 | 11.1 | 33.3 | 100  | 300  |
| IgG humano de Control (O.D.)     | 2.05  | 2.02  | 2.13  | 2.03 | 2.04 | 2.03 | 2.05 | 2.07 | 2.12 | 2.08 |
| Policlonal Anti-Tim-3 (O.D.)     | 1.96  | 1.88  | 1.89  | 1.88 | 1.85 | 1.80 | 1.51 | 1.16 | 0.99 | 0.99 |
| Anticuerpo A (O.D.)              | 1.87  | 1.88  | 1.87  | 1.82 | 1.80 | 1.78 | 1.79 | 1.79 | 1.73 | 1.74 |

10

### Epítotope

Un Fab para el anticuerpo A se genera mediante el corte enzimático del anticuerpo A con papaína (resina de agarosa) inmovilizada (ThermoFisher Scientific) seguido de una purificación de columna ProA estándar (GE Healthcare Life Sciences) para extraer el Fc libre y soluble y la IgG no recortada. El flujo que contiene el Fab se recoge para concentrar y cambiar el regulador de pH. El hTim-3-IgV-FLAG se purifica a partir del sobrenadante 293HEK con un protocolo estándar de resina anti-FLAG (Sigma-Aldrich). El dominio hTim-3-IgV representa los residuos de aminoácidos S22 a K130 de Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1). El flujo a través se vuelve a realizar en la columna de resina varias veces. Después de cada ejecución, se utiliza SDS-PAGE (NuPAGE Novex 4-12% Bis-

15

20

25

Tris Gels, Invitrogen) y HPLC (TSKgel G3000 SW XL (Dimensiones: 7.8 mm, ID 30 CM, 5  $\mu$ M, TOSHO BioSCIENCE) para determinar la calidad de la proteína hTim-3-FLAG. Las proteínas de las mejores rondas se combinan para generar el  
5 lote final.

hTim-3-IgV-FLAG, a 2.17 mg/ml en regulador de pH TBS pH 7.2, y el anticuerpo A-Fab, a 6.79 mg/ml, se combinan en una relación molar 1:1 y el complejo se aísla por cromatografía de exclusión por tamaños con una concentración  
10 final de 6.9 mg/ml en hepes 20 mM pH 7.4 y cloruro de sodio 150 mM. El complejo Tim-3-anti-Tim-3 se tamiza en cinco tamices de rejilla Qiagen tanto a 8°C como a 21°C usando el método de difusión de vapor de caída en reposo. Las caídas se configuran utilizando un robot de manipulación de líquidos  
15 Art Robbins Phoenix que dispensa una solución de cristalización de 0.3  $\mu$ L sobre una proteína de 0.3  $\mu$ L. Se obtienen prismas intermedios de 100-200  $\mu$ m a 21°C en 20% de PEG 3350 y 0.2 M de cloruro de litio. Los cristales son cosechados y crioprotegidos en una solución hecha de la  
20 condición de cristalización suplementada con etilenglicol al 20% antes de la congelación rápida en nitrógeno líquido. Se recoge un conjunto de datos en Argonne National Laboratory difractando a 2.2 Å en el grupo espacial P21 con parámetros celulares  $a = 74.62$  Å,  $b = 57.85$  Å, y  $c = 74.71$  Å.

25 La estructura del anticuerpo A-Fab en complejo con

Tim-3 humana se determina mediante Reemplazo Molecular utilizando el programa Phaser. Pueden usarse estructuras de Fab de alta resolución y disponibles públicamente y la estructura publicada de Tim-3 de murino como modelos de

5 Reemplazo Molecular. La estructura se refina utilizando el programa Refmac y el modelo reconstruido con el programa COOT. Los factores R de refinamiento final son  $R_{\text{trabajo}} = 20.2\%$ ,  $R_{\text{libre}} = 23.4\%$ . No hay violadores Ramachandran, y el 96.4% de los residuos se encuentran en la región favorecida de la

10 gráfica Ramachandran. Hay una densidad que indica la glicosilación en Asn99 de Tim-3 (SEQ ID NO: 1).

Biacore T200 se utiliza para determinar la cinética de unión de hTim-3-IgV-FLAG al Anticuerpo A-Fab capturado. En HBS-EP como regulador de pH de ejecución, la unión 1:1 de

15 este complejo a 25°C tiene un  $k_{\text{activado}}$  de  $3.62\text{E}+05$  1/Ms,  $k_{\text{desactivado}}$  de  $2.86\text{E}-03$  1/s, y un  $K_D$  de  $7.92\text{E}-09$  M.

En experimentos realizados esencialmente como se describe en este ensayo, el complejo de anticuerpo A-Fab/hTim-3 se resuelve y el epítope/paratopo se ilustra en el

20 cuadro 4 a continuación. El cuadro 4 a continuación enumera los residuos en el anticuerpo A-Fab que están dentro de 6Å de los residuos enumerados en hTim-3 (SEQ ID NO: 1). La cadena pesada del anticuerpo A-Fab tiene 62 contactos (corte 6 Å) con hTim-3 mientras que la cadena ligera tiene 34 contactos

25 (corte 6 Å).

**CUADRO 4**

| Tim-3<br>(Epitope) | Anticuerpo A<br>Cadena pesada<br>(Paratope)             | Anticuerpo A<br>Cadena ligera<br>(Paratope)          |
|--------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| P50                | S54                                                     | --                                                   |
| K55                | --                                                      | Y32                                                  |
| G56                | --                                                      | Y32                                                  |
| A57                | --                                                      | Y30, Y32, N92                                        |
| C58                | --                                                      | Y32, A91, N92,<br>S93                                |
| P59                | Y99, T102                                               | Y32, A91, N92,<br>S93                                |
| V60                | Y59, Y99, T102                                          | Y32, Q89,<br>Q90, A91, N92,<br>S93, F94, P95,<br>P96 |
| F61                | Y33, S35, W47,<br>A50, Y59, Y99,<br>A100, T102,<br>F104 | A91, F94, P96                                        |
| E62                | S31, Y33, Y59,<br>Y99, R101                             | --                                                   |
| C63                | Y99, R101, T102                                         | Y32                                                  |
| G64                | T102                                                    | Y32                                                  |
| N65                | T102                                                    | N31, Y32, A50                                        |
| E72                | S54                                                     | --                                                   |
| I107               | --                                                      | T30                                                  |
| R111               | Y33, Y59                                                | --                                                   |
| Q113               | Y33, S52, G53,<br>S54, G55, G56,<br>S57, Y59            | --                                                   |
| I114               | G56, S57                                                | --                                                   |
| P115               | G56, S57                                                | --                                                   |
| G116               | G56, S57, T58,<br>Y59                                   | --                                                   |
| I117               | G56, S57, T58,<br>Y59, Y60, K65                         | --                                                   |
| M118               | S57, T58, Y59,<br>Y60, A61, D62,<br>K65                 | F94                                                  |
| N119               | T58, Y59                                                | --                                                   |
| D120               | Y33, S57, Y59                                           | --                                                   |
| K122               | --                                                      | N92, F94                                             |

### Ensayo de competencia

Se puede realizar un ensayo de competencia para determinar si el Anticuerpo B y el Anticuerpo C compiten con el Anticuerpo A para la unión a Tim-3 humana. Un instrumento

5 Octet® Red384 y biosensores AR2G (Amina Reactiva Segunda Generación) de ForteBIO se pueden usar para este ensayo. Los biosensores se rehidratan en H<sub>2</sub>O durante un mínimo de 30 minutos antes de activarse con 20 mM de 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) y 10 mM de N-

10 hidroxisuccinimida (NHS) durante 300 segundos. Los anticuerpos a 2 µg/ml en regulador de pH de acetato de sodio 10 mM, pH 4.5 se acoplan al sensor a través de aminas libres durante 500 segundos y la reacción de acoplamiento se templea con etanolamina 1 M durante 400 segundos. Los sensores se

15 sumergen en regulador de pH de quinasa (obtenido del kit de reactivos AR2G (ForteBIO)) para la medición de la línea base durante 300 segundos. Los sensores se sumergen luego en un antígeno de un solo brazo Tim-3-IgV-Fc humano de 100 nM (SAG en regulador de pH de quinasa durante 500 segundos para

20 permitir la unión de antígenos a anticuerpos acoplados con amina en el sensor. Después, los sensores se sumergen en 100 nM de anticuerpos de prueba en el regulador de pH de quinasa durante 300 segundos para probar la competencia. Los sensogramas se visualizan utilizando el software ForteBio

25 Data Analysis 8.0. Cada traza se compara visualmente con su

respectivo control de "auto-auto". Si se observa una unión adicional cuando los sensores se sumergen en los anticuerpos de prueba, el anticuerpo de prueba se considera que compete con el anticuerpo acoplado al sensor para su unión al antígeno. Si no se observa unión adicional, se considera que el anticuerpo de prueba está bloqueado por o para competir con el anticuerpo fijo para la unión al antígeno.

En experimentos realizados esencialmente como se describe aquí, no se observa unión adicional para el Anticuerpo B o el Anticuerpo C cuando el Anticuerpo A está acoplado al sensor, y viceversa. Estos datos demuestran que el anticuerpo B y el anticuerpo C compiten con el anticuerpo A para la unión a Tim-3 humana.

#### Ensayo basado en la célula hTIM-3 DO11.10 usando Anticuerpo A, Anticuerpo B y Anticuerpo C

La capacidad de los anticuerpos de la presente invención para unirse a Tim-3 humana unido a celulares y promover la activación de células T se puede medir usando una línea celular DO11.10 que expresa Tim-3 humana y se mide para la producción de IL-2. Para el ensayo basado en células DO11.10 Tim-3 humana,  $2 \times 10^4$  células/pozo (en 50 microlitros) de células DO11.10 o células DO11.10 que expresan Tim-3 humana con  $2 \times 10^4$  células/pozo de células A20 (en 50 microlitros) en una placa de cultivo de tejidos de fondo de

en U en 96 pozos (Greiner CELLSTAR®) con medio RPMI 1640 (Gibco®). Se añaden 50 µl de péptido OVA (323-339) (Sigma-Aldrich®) para alcanzar una concentración final de 0.2 µM (diluida en medio). El anticuerpo A, el anticuerpo B, el anticuerpo C o IgG humana de control se diluyen en medio RPMI 1640 a partir de 200 nM con un factor de dilución de 3 para dar concentraciones de 0.09, 0.27, 0.82, 2.47, 7.41, 22.2, 66.7 y 200 nM. Se añade 50 µl del Anticuerpo A, Anticuerpo B, Anticuerpo C o IgG humano control diluidos en cada pozo. Entonces se añade el medio RPMI 1640 según sea necesario para conseguir un volumen final de 200 µl/pozo. Los sobrenadantes se recolectan 18-22 horas después de la estimulación y los niveles de IL-2 en los sobrenadantes se miden por ELISA (R & D Systems®). El EC50 se calcula con el software GraphPad.

En experimentos realizados esencialmente como se describe anteriormente, el anticuerpo A, el anticuerpo B y el anticuerpo C potencian la activación de células T específicas de OVA de una manera dependiente de la dosis con los valores de EC50 mostrados en el cuadro 5.

**CUADRO 5**

|           | Anticuerpo A | Anticuerpo B | Anticuerpo C |
|-----------|--------------|--------------|--------------|
| EC50 (nM) | 3.707        | 6.079        | 3.352        |

Estudio de Cinética/Afinidad para Anticuerpo A,  
Anticuerpo B y Anticuerpo C

Se puede usar un instrumento Biacore T100 para medir la cinética de la unión del antígeno de brazo simple Tim-3-IgV-Fc humano (SAG) al anticuerpo A, anticuerpo B o anticuerpo C capturado. Las superficies de aglutinante de Fab humano se preparan mediante aglutinante Fab humano de acoplamiento a amina (GE Healthcare) a una superficie de chip de sensor Biacore CM5. Los anticuerpos de prueba son capturados por el chip usando regulador de pH HBS-EP (GE Healthcare) como el regulador de pH de ejecución. Tim-3 SAG se diluye en regulador de pH de ejecución a partir de 30 nM con un factor de dilución de 3 para dar concentraciones de 0.04, 0.12, 0.37, 1.11, 3.33, 10 y 30 nM. El analito o regulador de pH Tim-3 SAG diluido se inyecta a 30  $\mu$ l/min durante 180 segundos y la disociación compleja se monitorea durante 1200 segundos. La superficie de unión se regenera con inyección de Glicina-HCl 10 mM pH 2.1 a 30  $\mu$ l/min, 30 segundos de dos inyecciones para cinco concentraciones más bajas, y dos inyecciones a 60 segundos para dos concentraciones más altas entre cada ciclo de unión del analito. Los datos experimentales para una interacción antígeno/Ab dada se ajustan usando un *Langmuir 1:1 con modelo de transporte de masa*.

En experimentos realizados esencialmente como se

describe anteriormente, el anticuerpo A, el anticuerpo B y el anticuerpo C se unen al Tim-3 humana con la cinética y las constantes de afinidad ilustradas en el cuadro 6.

5

### **CUADRO 6**

| Anticuerpo   | K <sub>activado</sub><br>(1/Ms) | K <sub>desactivado</sub><br>(1/s) | K <sub>D</sub> (M) | R <sub>max</sub> | Chi <sup>2</sup> |
|--------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------|------------------|
| Anticuerpo B | 6.75E+05                        | 1.06E-04                          | 1.58E-10           | 17.36            | 0.115            |
| Anticuerpo C | 7.97E+05                        | 1.38E-04                          | 1.73E-10           | 32.56            | 0.404            |
| Anticuerpo A | 2.33E+06                        | 9.27E-04                          | 3.98E-10           | 17.09            | 0.319            |

10

### Generación, expresión y purificación de anticuerpo

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser generados por métodos conocidos incluyendo el uso de, pero no limitado a, exhibición de fagos, animales transgénicos y humanización. Adicionalmente, los anticuerpos derivados como se describe anteriormente se pueden clasificar adicionalmente usando los ensayos descritos aquí.

15

Los polipéptidos de las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera, las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y de cadena ligera completas de los anticuerpos A a C, y las secuencias de nucleótidos que codifican la misma, se enumeran en la sección titulada "Aminoácido y Secuencias de nucleótido". Además, las SEQ ID NOs para la cadena ligera, cadena pesada, región variable de cadena ligera, y región variable de cadena pesada de los Anticuerpos A a C se muestran en el cuadro 7.

20

25

Los anticuerpos de la presente invención, incluyendo, pero no limitado a, los anticuerpos A a C, se pueden preparar y purificar esencialmente como sigue. Una célula hospedera apropiada, tal como HEK 293 o CHO, puede  
5 transfectarse transitoriamente o establemente con un sistema de expresión para secretar anticuerpos usando una relación de vector HC:LC óptima predeterminada o un único sistema vectorial que codifica HC y LC. Los medios clarificados, en los que se ha segregado el anticuerpo, pueden purificarse  
10 usando cualquiera de las muchas técnicas comúnmente utilizadas. Por ejemplo, el medio puede aplicarse convenientemente a una columna de MabSelect (GE Healthcare), o columna KappaSelect (GE Healthcare) para fragmento Fab, que se ha equilibrado con un regulador de pH compatible, tal como  
15 solución salina regulada de pH con fosfato (pH 7.4). La columna se puede lavar para eliminar los componentes de unión no específicos. El anticuerpo unido se puede eluir, por ejemplo, mediante un gradiente de pH (tal como regulador de pH Tris 20 mM pH 7 a regulador de pH citrato de sodio 10 mM  
20 pH 3.0, o solución salina regulada de pH con fosfato pH 7.4 a regulador de pH de glicina 100 mM pH 3.0). Pueden detectarse fracciones de anticuerpo, tales como por absorbancia de UV o SDS-PAGE, y luego se pueden agrupar. La purificación adicional es opcional, dependiendo del uso pretendido. El  
25 anticuerpo puede concentrarse y/o filtrarse de manera esteril

usando técnicas comunes. Los agregados solubles y los multímeros pueden eliminarse efectivamente mediante técnicas comunes, incluyendo la exclusión de tamaño, la interacción hidrófoba, el intercambio iónico, la cromatografía multimodal o la hidroxiapatita. La pureza del anticuerpo después de estas etapas de cromatografía es superior al 95%. El producto puede congelarse inmediatamente a  $-70^{\circ}\text{C}$  o puede liofilizarse.

#### **CUADRO 7**

10

15

20

| SEQ ID<br>correspondiente | Anticuerpo<br>A | Anticuerpo<br>B | Anticuerpo<br>C |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| HCDR1                     | 2               | 14              | 26              |
| HCDR2                     | 3               | 15              | 27              |
| HCDR3                     | 4               | 16              | 28              |
| LCDR1                     | 5               | 17              | 29              |
| LCDR2                     | 6               | 18              | 30              |
| LCDR3                     | 7               | 19              | 31              |
| HCVR                      | 8               | 20              | 32              |
| LCVR                      | 9               | 21              | 33              |
| Cadena pesada             | 10              | 22              | 34              |
| Cadena ligera             | 11              | 23              | 35              |
| AND de Cadena pesada      | 12              | 24              | 36              |
| AND de cadena ligera      | 13              | 25              | 37              |

**Secuencias de nucleótido y aminoácido**

SEQ ID NO: 1 (Tim-3 humana)

MFSHLPFDCVLLLLLLLLLTSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVF  
 5 ECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEK  
 FNLKLVIK

SEQ ID NO: 2 (HCDR1 de anticuerpo A)

AASGFTFSSYYMS

10

SEQ ID NO: 3 (HCDR2 de anticuerpo A)

AISGSGGSTYYADSVKG

SEQ ID NO: 4 (HCDR3 de anticuerpo A)

15 ARYARTAFDL

SEQ ID NO: 5 (LCDR1 de anticuerpo A)

QASQDIYNYLN

20 SEQ ID NO: 6 (LCDR2 de anticuerpo A)

YAASSLQS

SEQ ID NO: 7 (LCDR3 de anticuerpo A)

QQANSFPPT

25

SEQ ID NO: 8 (HCVR de anticuerpo A)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYA  
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYARTAFDLWGQGT LVTVSS

5 SEQ ID NO: 9 (LCVR de anticuerpo A)

DIVMTQSPSSLSASVGDGVTITCQASQDIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR  
FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 10 (HC de anticuerpo A)

10 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYA  
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYARTAFDLWGQGT LVTVSSASTKG  
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS  
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAE GAPSVFLFP  
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
15 LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT  
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV  
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 11 (LC de anticuerpo A)

20 DIVMTQSPSSLSASVGDGVTITCQASQDIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR  
FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSSTLTLSK  
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

25 SEQ ID NO: 12 (ADN de HC de anticuerpo A)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGCGGAGGGCTGGTGCAGCCGGGAGGCAGCCTCAGGCTGA  
GCTGCGCTGCGAGCGGGTTTACTTTCTCGTCGTACTATATGTCGTGGGTGAGACAAGCACC  
AGGTAAAGGACTTGAGTGGGTGTCCGCTATCTCAGGCAGCGGAGGATCCACCTACTACGCG  
GATTCAGTCAAGGGAAGATTCACTATCTCGCGCGACAATTCCAAGAACACCCTGTACCTCC  
5 AGATGAACTCGCTGCGGGCAGAAGATACGGCCGTGTACTACTGTGCCCCGCTACGCCCCGAC  
CGCCTTCGACTTGTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACTGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGC  
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG  
GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTTCGTGGAACCTCAGGCGCACT  
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC  
10 AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCA  
CACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC  
CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG  
ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCA  
15 TAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC  
CTCACCGTCCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACA  
AAGCCCTCCCATCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC  
ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACC  
TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC  
20 CGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA  
TTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG  
ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGCAAA

SEQ ID NO: 13 (ADN de LC de anticuerpo A)

25 GACATCGTGATGACTCAAAGCCCTTCAAGCCTCTCGGCGTCAGTCGGTGATGGCGTGACCA

TTACCTGTCAAGCATCCCAAGACATCTACAAC TACTTGAATTGGTACCAGCAGAAGCCAGG  
GAAAGCCCCGAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCCTCACTTCAGAGCGGAGTGCCATCCCGC  
TTTTCCGGATCGGGGAGCGGAACGGATTTCACTCTGACCATCTCGTCGCTGCAACCGGAGG  
ACTTCGCGACTTACTATTGCCAGCAGGCTAACTCGTTCCCGCCCCTTTTCGGACAGGGCAC  
5 CAAGCTCGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGAT  
GAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAG  
AGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT  
CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAA  
GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGC  
10 CCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SEQ ID NO: 14 (HCDR1 de anticuerpo B)

AASGFSFSSFYFS

15 SEQ ID NO: 15 (HCDR2 de anticuerpo B)

AISGNRSTYYADSVKG

SEQ ID NO: 16 (HCDR3 de anticuerpo B)

ARYYNTGFDL

20

SEQ ID NO: 17 (LCDR1 de anticuerpo B)

QASEAIYGYLN

SEQ ID NO: 18 (LCDR2 de anticuerpo B)

25 YAASSLPI

SEQ ID NO: 19 (LCDR3 de anticuerpo B)

QQAYGFPPT

SEQ ID NO: 20 (HCVR de anticuerpo B)

5 EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFSFSFYFSWVRQAPGKGLEWVSAISGNRSTYYA  
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYNTGFDLWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 21 (LCVR de anticuerpo B)

DIVMTQSPSSLSASVGDGVTITCQASEAIYGYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLP IGVPSR  
10 FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAYGFPPTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 2 2 (HC de anticuerpo B)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFSFSFYFSWVRQAPGKGLEWVSAISGNRSTYYA  
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYNTGFDLWGQGT LVTVSSASTKG  
15 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL  
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFP  
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT  
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  
20 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 2 3 (LC de anticuerpo B)

DIVMTQSPSSLSASVGDGVTITCQASEAIYGYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLP IGVPSR  
FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAYGFPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
25 EQLKSGTASVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSK

ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 2 4 (ADN de HC de anticuerpo B)

GAGGTGCAGCTGCTGGAATCCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCAGGAGGCAGCCTGCGACTGT  
5 CCTGTGCCGCTTCTGGCTTCAGTTTTTCTAGTTTCTATTTTCTCCTGGGTGCGGCAGGCTCC  
CGGCAAGGGACTGGAGTGGGTCTCTGCAATCAGCGGCAACGGGCGTTCTACATACTATGCC  
GACAGTGTGAAAGGCAGGTTTACCATTAGCCGGGACAACCTCAAAGAATACACTGTACCTGC  
AGATGAACTCTCTGCGAGCCGAAGACACTGCCGTGTACTATTGCGCCCCGGTATTATAATAC  
CGGGTTCGATCTGTGGGGACAGGGCACCCCTGGTGACAGTCTCATCTGCTAGCACCAAGGGC  
10 CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG  
GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCACT  
GACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC  
AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCA  
15 CACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGCACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCC  
CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG  
ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCA  
TAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC  
CTCACCGTCCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA  
20 AAGCCCTCCCATCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC  
ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACC  
TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC  
CGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA  
TTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG  
25 ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGCAAA

SEQ ID NO: 2 5 (ADN de LC de anticuerpo B)

GACATCGTGATGACCCAGTCCCCAAGCTCCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACGGCGTCACCA  
TCACATGCCAGGCCTCTGAAGCCATCTACGGCTATCTGAATTGGTACCAGCAGAAGCCAGG  
GAAAGCCCCCAAGCTGCTGATCTATGCCGCTTCTAGTCTGCCGATCGGAGTGCCCAGTAGG  
5 TTCTCTGGGAGTGGATCAGGCACAGACTTTACTCTGACCATTTCAAGCCTGCAGCCTGAGG  
ATTTTCGCTACTTACTATTGCCAGCAGGCTTATGGGTTCCTTACATTTGGGCAGGGAAC  
TAAACTGGAGATCAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGAT  
GAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAG  
AGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT  
10 CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAA  
GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGC  
CCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SEQ ID NO: 26 (HCDR1 de anticuerpo C)

15 AASGFTFSSYYMS

SEQ ID NO: 27 (HCDR2 de anticuerpo C)

AISGNGKSTYYADSVKG

20 SEQ ID NO: 28 (HCDR3 de anticuerpo C)

ARYYNTGFDL

SEQ ID NO: 29 (LCDR1 de anticuerpo C)

QASQDIYNYLN

SEQ ID NO: 30 (LCDR2 de anticuerpo C)

YYASSIVS

SEQ ID NO: 31 (LCDR3 de anticuerpo C)

5 QQANSFPPT

SEQ ID NO: 32 (HCVR de anticuerpo C)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWVSAISGNGKSTYYA  
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYNTGFDLWGQGTLVTVSS

10

SEQ ID NO: 33 (LCVR de anticuerpo C)

DIVMTQSPSSLSASVGDGV TITCQASQDIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYASSIVSGVPSR  
FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGQGTKLEIK

15 SEQ ID NO: 34 (HC de anticuerpo C)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWVSAISGNGKSTYYA  
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYNTGFDLWGQGTLVTVSSASTKG  
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS  
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFP  
20 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT  
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

25 SEQ ID NO: 35 (LC de anticuerpo C)

DIVMTQSPSSLSASVGDGVTTITCQASQDIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYASSIVSGVPSR  
 FSGSGSGTDFTLTIISSLPEDFATYYCQQANSFPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
 EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSK  
 ADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

5

SEQ ID NO: 36 (ADN de HC de anticuerpo C)

GAGGTGCAGCTGCTGGAATCCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCAGGAGGCAGCCTGCGACTGT  
 CCTGTGCCGCTTCTGGCTTCACTTTTTCTAGTTACTATATGTCCTGGGTGCGGCAGGCTCC  
 CGGCAAGGGACTGGAGTGGGTCTCTGCAATCAGCGGCAACGGAAAATCTACATACTATGCC  
 10 GACAGTGTGAAAGGCAGGTTTACCATTAGCCGGGACAACCTCAAAGAATACACTGTACCTGC  
 AGATGAACTCTCTGCGAGCCGAAGACACTGCCGTGTACTATTGCGCCCGGTATTATAATAC  
 GGGGTTCGATCTGTGGGGACAGGGCACCCCTGGTGACAGTCTCATCTGCTAGCACCAAGGGC  
 CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG  
 GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCACT  
 15 GACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC  
 AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCA  
 CACATGCCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC  
 CCAAACCCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG  
 20 ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCA  
 TAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC  
 CTCACCGTCCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA  
 AAGCCCTCCCATCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC  
 ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACC  
 25 TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC

CGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA  
 TTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG  
 ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGCAAA

5 SEQ ID NO: 37 (ADN de LC de anticuerpo C)

GACATCGTGATGACCCAGTCCCCAAGCTCCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACGGCGTCACCA  
 TCACATGCCAGGCCTCTCAGGATATCTACAACCTATCTGAATTGGTACCAGCAGAAGCCAGG  
 GAAAGCCCCCAAGCTGCTGATCTATTACGCTTCTAGTATTGTCTCTGGAGTGCCCAGTAGG  
 TTCTCTGGGAGTGGATCAGGCACAGACTTTACTCTGACCATTTCAAGCCTGCAGCCTGAGG  
 10 ATTTTCGCTACTTACTATTGCCAGCAGGCAAACAGCTTCCCCCTACATTTGGGCAGGGAAC  
 TAAACTGGAGATCAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGAT  
 GAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAG  
 AGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT  
 CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAA  
 15 GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGC  
 CCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SEQ ID NO: 38 (Péptido de ovalbumina 323-339)

20 ISQAVHAAHAEINEAGR

SEQ ID NO: 39 (CEACAM1 humana)

MGHLSAPLHRVRVPWQGLLLTASLLTFWNPPTTAQLTTESMPFNVAEGKEVLLLVHNLPPQ  
 25 LFGYSWKGERVDGNRQIVGYAIGTQQATPGPANSGRETIYPNASLLIQNVTQNDTGFTL

QVIKSDLVNEEATGQFHVYPELPKPSISSNNSNPVEDKDAVAFTCEPETQDTTYLWWINNQ  
SLPVSPRLQLSNGNRTLTLTLLSVTRNDTGPYECEIQNPVSPANRSDPVTNLNVTYGPDTPPTISP  
SDTYRPGANLSLSCYAASNPPAQYSWLINGTFQQSTQELFIPNITVNNSGSYTCHANNSV  
TGCNRTTVKTIIVTELSPVVAKPQIKASKTTVTGDKDSVNLTCSTNDTGISIRWFFKNQSL  
5 PSSERMKLSQGNTTLSINPVKREDAGTYWCEVFNPISKQSDPIMLVNLYNALPQENGLSP  
GAIAGIVIGVVALVALIAVALACFLHFGKTGRASDQRDLTEHKPSVSNHTQDHSNDPPNKM  
NEVTYSTLNFEAQQPTQPTSASPSLTATEIIYSEVKKQ

SEQ ID NO: 40 (Galectina-9 humana)

10

MAFSGSQAPYLSPAVPFSGTIQGGLQDGLQITVNGTVLSSSGTRFAVNFQTGFSGNDIAFH  
FNPRFEDGGYVVCNTRQNGSWGPEERKTHMPFQKGMFDFLCFLVQSSDFKVMVNGILFVQY  
FHRVPFHRVDTISVNGSVQLSYISFQPPGVWPANPAPITQTVIHTVQSAPGQMFSTPAIPP  
MMYPHPAYPMPFITTLGGLYPSKSILLSGTVLPSAQRFHINLCSGNHIAFHLNPRFDENA  
15 VVRNTQIDNSWGSEERSLPRKMPFVRGQSFSVWILCEAHCLKVAVDGQHLEYYHRLRNLP  
TINRLEVGGDIQLTHVQT