

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un anticuerpo aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, el cual se une al dominio de inmunoglobulina de células T humanas y al dominio de mucina 3 (TIM3) (“anticuerpo anti-TIM3”) y presenta las siguientes propiedades:

- (a) se une a TIM3 humana soluble;
- (b) se une a TIM3 humana unida a la membrana;
- (c) induce o mejora la activación de células T; y opcionalmente:
- (d) se une a TIM3 de cynomolgus soluble; y
- (e) se une a TIM3 de cynomolgus unida a la membrana.

2. El anticuerpo anti-TIM3, de la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-TIM3 tiene una o más de las siguientes propiedades:

- (1) se une a TIM3 humana soluble con una K_D de 10 nM o menos, como se mide mediante Biacore;
- (2) se une a TIM3 de cynomolgus soluble con una K_D 100 nM o menos, como se mide mediante Biacore;
- (3) se une a TIM3 humana unida a la membrana con una EC_{50} de 1 μ g/mL o menos, como se mide mediante citometría de flujo;
- (4) se une a TIM3 humana unida a la membrana con una K_D de 1 nM o menos, como se mide mediante análisis de Scatchard;
- (5) se une a TIM3 de cynomolgus unida a la membrana con una EC_{50} de 20 μ g/mL o menos, como se mide mediante citometría de flujo;
- (6) se une a TIM3 de cynomolgus unida a la membrana con una K_D de 1 nM o menos, como se mide mediante análisis de Scatchard;
- (7) induce la activación de células T, como se demuestra mediante (i) el aumento de la producción de IFN- γ en células T que expresan TIM3 y/o (ii) la mejora en la proliferación de células T que expresan TIM3;
- (8) estimula la proliferación de los células T en un ensayo de reacción mixta de linfocitos (MLR);
- (9) inhibe la unión de fosfatidilserina a TIM3;
- (10) no internaliza ni regula descendente de TIM3 en la superficie celular cuando se unen a TIM3 en las células;
- (11) se une a una región del dominio extracelular de TIM3 humana, seleccionada del grupo que consiste de: (a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296); (b) RIQIPGIMND (SEQ ID

NO: 298); (c) CPVFECG y RIQIPGIMND (SEQ ID NOs: 296 y 298, respectivamente); y (d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297);

(12) reduce la unión a TIM3 humana, en la cual uno o más de los aminoácidos L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 y D120 se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre;

(13) compite en cualquier dirección o en ambas direcciones para unirse a TIM3 humana con un anticuerpo que comprende los dominios VH y VL de cualquiera de 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17, o TIM3.18;

(14) se une a las regiones de TIM3 humana ⁴⁹VPVCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 367) y ¹¹¹RIQIPGIMNDEKFNKL¹²⁷ (SEQ ID NO: 368), según se determina mediante HDX-MS;

(15) tiene regiones variables de las cadenas pesada y/o ligera que interactúan con al menos cinco de los siguientes aminoácidos de TIM3 humana: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 y, opcionalmente, T70 y/o I112, según se determina mediante cristalografía de rayos X; y/o

(16) (a) tiene unión reducida a TIM3 humana en la cual al menos uno de los aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120, D104 o Q113 (numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286) se sustituyen con otro aminoácido con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre; (b) se une a ⁴⁹VPVCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 367), ¹¹¹RIQIPGIMNDEKFNKL¹²⁷ (SEQ ID NO: 368) y ¹¹⁹NDEKFNKL¹²⁷ (SEQ ID NO: 373), según se determina mediante HDX-MS; y/o (c) compite o bloquea de manera cruzada con la unión a TIM3 humana de 13A3 o TIM3.18.IgG1.3.

3. El anticuerpo anti-TIM3, de la Reivindicación 1 o 2, que comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera, en donde la CDR3 de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de: SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128 y SEQ ID NO: 129.

4. El anticuerpo anti-TIM3, de la Reivindicación 3, en donde la CDR1 de cadena pesada comprende X1, X2, X3, X4, Y, X5 y X6, y en donde X1 es S o ninguno, X2 es R o ninguno, X3 es S, R o D, X4 es Y o H, X5 es W o M, y X6 es G, N, S o H;

en donde la CDR1 de cadena pesada comprende X1, Y, Y, M y X2, y en donde X1 es S o D, y X2 es H o S;

en donde la CDR1 de cadena pesada comprende R, X1, Y, W y X2, y en donde X1 es H o Y, y X2 es N o S;

en donde la CDR2 de cadena pesada comprende X1, I, X2, X3, X4, G, X5, X6, X7, X8, Y, X9, X10, X11, X12, X13 y X14, y en donde X1 es S, Y, I o F, X2 es Y, H, N o S, X3 es Y, P, G, T o S, X4 es S, T, R o G, X5 es F, S o D, X6 es S, T o I, X7 es I o ninguno, X8 es Y, N o I, X9 es N, Q, S o A, X10 es P, S, Q o D, X11 es S o K, X12 es L, F o V, X13 es K o Q, y X14 es S o G;

en donde la CDR2 de cadena pesada comprende Y, I, H, Y, X1, G, S, T, N, Y, N, X2, S, L, K y S, y en donde X1 es S o T, y X2 es S o P;

en donde la CDR2 de cadena pesada comprende F, I, S, X1, X2, G, S, X3, I, Y, Y, A, D, S, V, K y G, y en donde X1 es G, T o S, X2 es G o S, y X3 es T o I; o

en donde la CDR2 de cadena pesada comprende I, I, N, P, R, G, D, S, I, I, Y, A, Q, K, F, Q y G.

5. El anticuerpo anti-TIM3, de la Reivindicación 3 o 4, en donde la CDR1 de cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 64 o SEQ ID NO: 65,

en donde la CDR2 de cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 67, o

en donde la CDR3 de cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70 o SEQ ID NO: 71.

6. El anticuerpo anti-TIM3, de la Reivindicación 1 o 5, que comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera, en donde

(a) la CDR1 de cadena pesada se selecciona del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; y SEQ ID NO: 45;

(b) la CDR2 de cadena pesada se selecciona del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47; SEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 49; SEQ ID NO: 50; SEQ ID NO: 51; SEQ ID NO: 52; SEQ ID NO: 123; SEQ ID NO: 124 y SEQ ID NO: 125;

(c) la CDR3 de cadena pesada se selecciona del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 127; SEQ ID NO: 128 y SEQ ID NO: 129;

(d) la CDR1 de cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 64 o SEQ ID NO: 65;

(e) la CDR2 de cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 67;

y

(f) la CDR3 de cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70 o SEQ ID NO: 71.

7. Un anticuerpo anti-TIM3, que comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera, en donde:

(a1) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 41, 122, 126, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66, 68, respectivamente;

(a2) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 41, 122, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66, 68, respectivamente;

(a3) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 41, 123, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66, 68, respectivamente;

(a4) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 41, 124, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66, 68, respectivamente;

(a5) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 41, 46, 126, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66, 68, respectivamente;

(a6) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 41, 46, 127, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66, 68, respectivamente;

(a7) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 41, 46, 128, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66, 68, respectivamente;

(a8) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 41, 46, 129, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66, 68, respectivamente;

(a9) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 41, 122, 128, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66, 68, respectivamente;

(a10) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 41, 46, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66, 68, respectivamente;

(b1) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 42, 47, 54, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66, 69, respectivamente;

(b2) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 42, 125, 54, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66, 69, respectivamente;

(c) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 43, 48 y 55, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66 y 69, respectivamente;

(d) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 44, 49 y 56, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66 y 68, respectivamente;

(e) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 45, 50 y 57, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66 y 69, respectivamente;

(f) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 45, 50 y 57, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66 y 71, respectivamente;

(g1) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 45, 50 y 57, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprenden las SEQ ID NOs: 65, 67 y 70, respectivamente;

(g2) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 45, 50, 57, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66, 71, respectivamente;

(g3) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 45, 50, 57, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66, 69, respectivamente;

(h) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 45, 51 y 58, respectivamente y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66 y 68, respectivamente; o

(i) las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 45, 52 y 59, respectivamente y las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprenden las SEQ ID NOs: 64, 66 y 69, respectivamente.

8. El anticuerpo anti-TIM3, de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, que comprende regiones variables de las cadenas ligera y pesada, en donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 364, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120 y 121, y/o en donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos

que es al menos aproximadamente 80% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 60, 61, 62 y 63.

9. El anticuerpo anti-TIM3, de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, que compite de manera cruzada para unirse a TIM3 humana con un anticuerpo de referencia que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH y la VL se seleccionan del grupo que consiste de:

- (a) una VH que comprende la SEQ ID NO: 364 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;
- (b) una VH que comprende la SEQ ID NO: 35 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 61;
- (c) una VH que comprende la SEQ ID NO: 36 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 61;
- (d) una VH que comprende la SEQ ID NO: 37 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;
- (e) una VH que comprende la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 61;
- (f) una VH que comprende la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 62;
- (g) una VH que comprende la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 63;
- (h) una VH que comprende la SEQ ID NO: 39 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;
- (i) una VH que comprende la SEQ ID NO: 40 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 61;
- (j) una VH que comprende la SEQ ID NO: 121 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 63;
- (k) una VH que comprende la SEQ ID NO: 120 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 61;
- (l) una VH que comprende la SEQ ID NO: 112 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;
- (m) una VH que comprende la SEQ ID NO: 113 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;
- (n) una VH que comprende la SEQ ID NO: 114 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;
- (o) una VH que comprende la SEQ ID NO: 115 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;

(p) una VH que comprende la SEQ ID NO: 116 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;

(q) una VH que comprende la SEQ ID NO: 117 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;

(r) una VH que comprende la SEQ ID NO: 118 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;

(s) una VH que comprende la SEQ ID NO: 119 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60; y

(t) una VH que comprende la SEQ ID NO: 34 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60.

10. El anticuerpo anti-TIM3, de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo se une a TIM3 en un mismo epítipo que un anticuerpo de referencia, que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH y la VL se seleccionan del grupo que consiste de:

(a) una VH que comprende la SEQ ID NO: 364 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;

(b) una VH que comprende la SEQ ID NO: 35 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 61;

(c) una VH que comprende la SEQ ID NO: 36 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 61;

(d) una VH que comprende la SEQ ID NO: 37 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;

(e) una VH que comprende la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 61;

(f) una VH que comprende la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 62;

(g) una VH que comprende la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 63;

(h) una VH que comprende la SEQ ID NO: 39 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;

(i) una VH que comprende la SEQ ID NO: 40 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 61;

(j) una VH que comprende la SEQ ID NO: 121 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 63;

(k) una VH que comprende la SEQ ID NO: 120 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 61;

- (l) una VH que comprende la SEQ ID NO: 112 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;
- (m) una VH que comprende la SEQ ID NO: 113 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;
- (n) una VH que comprende la SEQ ID NO: 114 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;
- (o) una VH que comprende la SEQ ID NO: 115 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;
- (p) una VH que comprende la SEQ ID NO: 116 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;
- (q) una VH que comprende la SEQ ID NO: 117 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;
- (r) una VH que comprende la SEQ ID NO: 118 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60;
- (s) una VH que comprende la SEQ ID NO: 119 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60; y
- (t) una VH que comprende la SEQ ID NO: 34 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 60.

11. El anticuerpo anti-TIM3, de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde el anticuerpo anti-TIM3 se selecciona del grupo que consiste de una IgG1, una IgG2, una IgG3, una IgG4 y una variante de las mismas.

12. El anticuerpo anti-TIM3, de la Reivindicación 11, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1.

13. El anticuerpo anti-TIM3, de la Reivindicación 12, que comprende un no efector IgG1 Fc.

14. El anticuerpo anti-TIM3, de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, que comprende una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 263-266.

15. El anticuerpo anti-TIM3, de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humano o humanizado.

16. El anticuerpo anti-TIM3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, que comprende:

- (a1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 351 (o 352) y 29, respectivamente;
- (a2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 349 (o 350) y 29, respectivamente;
- (a3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 353 (o 354) y 29, respectivamente;
- (a4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 303 (o 304) y 29, respectivamente;
- (a5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 72 (u 82) y 29, respectivamente;
- (a6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 92 (o 102) y 29, respectivamente;
- (a7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 305 (o 306) y 29, respectivamente;
- (a8) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 73 (u 83) y 29, respectivamente;
- (a9) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 93 (o 103) y 29, respectivamente;
- (a10) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 307 (o 308) y 29, respectivamente;
- (a11) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 74 (u 84) y 29, respectivamente;
- (a12) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 94 (o 104) y 29, respectivamente;
- (a13) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 309 (o 310) y 29, respectivamente;
- (a14) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 75 (u 85) y 29, respectivamente;
- (a15) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 95 (o 105) y 29, respectivamente;
- (a16) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 311 (o 312) y 29, respectivamente;
- (a17) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 76 (o 86) y 29, respectivamente;
- (a18) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 96 (o 106) y 29, respectivamente;
- (a19) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 313 (o 314) y 29, respectivamente;

(a20) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 77 (u 87) y 29, respectivamente;

(a21) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 97 (o 107) y 29, respectivamente;

(a22) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 315 (o 316) y 29, respectivamente;

(a23) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 78 (u 88) y 29, respectivamente;

(a24) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 98 (o 108) y 29, respectivamente;

(a25) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 317 (o 318) y 29, respectivamente;

(a26) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 79 (u 89) y 29, respectivamente;

(a27) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 99 (o 109) y 29, respectivamente;

(a28) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 319 (o 320) y 29, respectivamente;

(a29) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 301 (o 302) y 29, respectivamente;

(a30) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 1 (u 8) y 29, respectivamente;

(a31) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 15 (u 22) y 29, respectivamente;

(b1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 321 (o 322) y 30, respectivamente;

(b2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 2 (o 9) y 30, respectivamente;

(b3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 16 (o 23) y 30, respectivamente;

(b4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 323 (o 324) y 30, respectivamente;

(b5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 80 (o 90) y 30, respectivamente;

(b6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 100 (o 110) y 30, respectivamente;

(b7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 325 (o 326) y 30, respectivamente;

- (c1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 327 (o 328) y 30, respectivamente;
- (c2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 3 (o 10) y 30, respectivamente;
- (c3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 17 (o 24) y 30, respectivamente;
- (c4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 329 (o 330) y 30, respectivamente;
- (d1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 331 (o 332) y 29, respectivamente;
- (d2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 4 (u 11) y 29, respectivamente;
- (d3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 18 (o 25) y 29, respectivamente;
- (d4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 333 (o 334) y 29, respectivamente;
- (e1.1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 335 (o 336) y 32, respectivamente;
- (e1.2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 335 (o 336) y 33, respectivamente;
- (e1.3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 335 (o 336) y 31, respectivamente;
- (e2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 5 (o 12) y 33, respectivamente;
- (e3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 19 (o 26) y 33, respectivamente;
- (e4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 337 (o 338) y 33, respectivamente;
- (e5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 81 (o 91) y 33, respectivamente;
- (e6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 101 (o 111) y 33, respectivamente;
- (e7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 339 (o 340) y 33, respectivamente;
- (f1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 341 (o 342) y 29, respectivamente;
- (f2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 6 (o 13) y 29, respectivamente;

(f3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 20 (o 27) y 29, respectivamente;

(f4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 343 (o 344) y 29, respectivamente;

(g1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 345 (o 346) y 29, respectivamente;

(g2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 7 (o 43) y 30, respectivamente;

(g3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 21 (o 28) y 30, respectivamente; o

(g4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden las SEQ ID NOs: 347 (o 348) y 30, respectivamente;

en donde el anticuerpo se une específicamente a TIM3 humana.

17. Una molécula biespecífica que comprende el anticuerpo anti-TIM3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 unida a una molécula que tiene una segunda especificidad de unión.

18. Un ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada y/o una ligera del anticuerpo anti-TIM3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16.

19. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de conformidad con la Reivindicación 18.

20. Una célula transformada con el vector de expresión de la Reivindicación 19.

21. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo anti-TIM3 de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, unido a un agente.

22. Una composición que comprende el anticuerpo anti-TIM3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, y un portador.

23. Un kit que comprende el anticuerpo anti-TIM3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 e instrucciones de uso.

24. El anticuerpo anti-TIM3 de la Reivindicación 1, que comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera, en donde las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada comprenden las SEQ ID NOs: 41, 122, 126,

respectivamente, y en donde las CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera comprenden las
SEQ ID NOs: 64, 66, 68, respectivamente.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- el presente Capítulo Reivindicatorio reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente;
- se eliminan las Reivindicaciones 2 a 6, 8 a 12, 15 a 20, 22, 23, 26 a 34, 36, 39 a 46, 50, 54, y 62 a 77;
- en la Reivindicación 1 se eliminan la expresión “(*por ejemplo, anticuerpo humano*)” y se agrega la expresión “(*“anticuerpo anti-TIM3 ”*)”
- se reemplazan las expresiones “*anticuerpo*” y “*un anticuerpo aislado*” por la expresión “*anticuerpo anti-TIM3*” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- las nuevas Reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 6 y 7, 8, 9 y 10, 11 a 13, 14 a 16, 17 a 23, encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 54, 13, 14 a 20, 21 a 23, 24 y 25, 35 y 36, 37 y 38, 47 a 49, 51 a 53, 55 a 61, respectivamente;
- en las nuevas Reivindicaciones 2 a 15 se elimina la expresión “*o la porción de unión al antígeno del mismo*”;
- se agrega la Reivindicación 24 la cual encuentra sustento en la antigua Reivindicación 25 y en el párrafo [0017] de la Solicitud internacional;
- se modifica la traducción al español de algunos términos a lo largo de las reivindicaciones para mejorar la claridad que encuentran soporte en la Solicitud internacional;
- la numeración y las dependencias se modifican de acuerdo a los anteriores cambios.