



(51) International Patent Classification:

C07K 16/28 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2017/047261

(22) International Filing Date:

17 August 2017 (17.08.2017)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

62/379,343 25 August 2016 (25.08.2016) US
62/469,753 10 March 2017 (10.03.2017) US

(71) Applicant: ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly
Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors: CARPENITO, Carmine; c/o Eli Lilly
and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana
46206-6288 (US). LI, Yiwen; c/o Eli Lilly and Compa-
ny, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).
SHEN, Yang; c/o Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288,
Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US). ZHANG, Yi; c/o
Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indi-
ana 46206-6288 (US).

(74) Agent: GARCIA, Carlos et al.; Eli Lilly and Company,
P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

WO 2018/039020 A1

(54) Title: ANTI-TIM-3 ANTIBODIES

(57) Abstract: The present disclosure relates to antibodies that bind human T-cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing protein-3 (Tim-3), and may be useful for treating solid and hematological tumors alone and in combination with chemotherapy and ionizing radiation.

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⁺ Tim-3⁺ 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 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 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 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 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 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.

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 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: 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 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 epítotope 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 epítotope 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 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 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 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
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 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; 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 a Tim-3 humana (SEQ ID NO: 1), en donde el anticuerpo
 15 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

5 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

10 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

15 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

20 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

25 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, 5 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, 10 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 15 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, 20 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 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 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 epítotope 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 epítotope 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 epítotope 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 epítotope 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 epítotope 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 epítope 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 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 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 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 los residuos 50, 55-65, 72, 107, 111, 113-120 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 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 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). 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 epítope 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 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 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 epítope 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 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
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^d. 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 D011.10 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 IgG₁ humana. IgG₁ 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 (IgG₁, Fc-nulo). Para conseguir un anticuerpo IgG₁ Fc-nulo, es necesaria la mutagénesis selectiva de residuos en la región CH₂ de su región Fc de IgG₁. Las sustituciones de aminoácidos L234A, L235E y G237A se introducen en IgG₁Fc 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 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 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 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 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.

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 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 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*, 3ª edición, Springer, NY (1994).

En otras modalidades de la presente invención, el 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. "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%.

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^a 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 2×10^6 células H292, o una mezcla de 2×10^6 células H292 y 1×10^6 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 deambulaci3n, 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 tinci3n para CD3 y CD8 y analizando con Aperio ScanScope™. La macro de análisis de imágenes nucleares de IHC detecta la tinci3n nuclear de un crom3geno 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 identificaci3n 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, 1×10^7 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 2.5×10^6 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 (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. ΔT = 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; ΔC = 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 (mm³) en el modelo de xenoinjerto NSCLC****humano NCI-HCC827**

5		IgG humana de Control		Anticuerpo 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- γ , aumenten si se promueve la activación de las células T mediante el tratamiento con anticuerpos de la presente invención.

Los monocitos CD14⁺ 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⁺ 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⁺ 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 μ l de medio AIM-V completo que contiene 1×10^5 células T CD4⁺ y 2×10^4 CD inmaduras por pozo. Se añaden 100 μ 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 CO₂, se recogieron los sobrenadantes y se midió el

IFN- γ 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- γ en comparación con la adición de IgG1 humana de control (3.036 ± 367 vs $1,644 \pm 261$ pg/mL de hIFN- γ $p = 0.0384$).

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 μ l) y se incuba a
20 temperatura ambiente durante 1 h. Después del lavado, la placa se incuba con 100 μ l de conjugado de F(ab')₂-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 μ 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 2.07×10^{-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°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 DO11.10 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 DO11.10 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 DO11.10 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 DO11.10 que expresan Tim-3 resultantes se ordenan para establecer un clon de célula única.

Se añaden células DO11.10 y Tim-3 DO11.10 a una placa de fondo en V de 96 pozos a 1×10^5 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, 1×10^6 /ml de células D011.10 se tratan con camptotecina $12 \mu\text{M}$ (Sigma®) durante 3 horas a 37°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 1×10^6 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 nM y se añaden a 1 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

	DO11.10 no tratada + Biotina de hTIM-3-Fc	DO11.10 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 H₂SO₄ 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 μ 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 μ L sobre una proteína de 0.3 μ L. Se obtienen prismas intermedios de 100-200 μ 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 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 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 este complejo a 25°C tiene un k_{activado} de 3.62×10^5 1/Ms, $k_{\text{desactivado}}$ de 2.86×10^{-3} 1/s, y un K_D de 7.92×10^{-9} M.

En experimentos realizados esencialmente como se describe en este ensayo, el complejo de anticuerpo A-Fab/hTim-3 se resuelve y el epítotope/paratopo se ilustra en el 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 (corte 6 Å).

CUADRO 4

Tim-3 (Epitope)	Anticuerpo A Cadena pesada (Paratope)	Anticuerpo A Cadena ligera (Paratope)
P50	S54	--
K55	--	Y32
G56	--	Y32
A57	--	Y30, Y32, N92
C58	--	Y32, A91, N92, S93
P59	Y99, T102	Y32, A91, N92, S93
V60	Y59, Y99, T102	Y32, Q89, Q90, A91, N92, S93, F94, P95, P96
F61	Y33, S35, W47, A50, Y59, Y99, A100, T102, F104	A91, F94, P96
E62	S31, Y33, Y59, 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, S54, G55, G56, S57, Y59	--
I114	G56, S57	--
P115	G56, S57	--
G116	G56, S57, T58, Y59	--
I117	G56, S57, T58, Y59, Y60, K65	--
M118	S57, T58, Y59, Y60, A61, D62, 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 H₂O 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, 2×10^4 células/pozo (en 50 microlitros) de células DO11.10 o células DO11.10 que expresan Tim-3 humana con 2×10^4 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
5 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
10 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
15 regulador de pH Tim-3 SAG diluido se inyecta a 30 μ 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 μ l/min, 30 segundos de dos inyecciones para cinco concentraciones más
20 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*.

25 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 _{activado} (1/Ms)	K _{desactivado} (1/s)	K _D (M)	R _{max}	Chi ²
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°C o puede liofilizarse.

CUADRO 7

10

15

20

SEQ ID correspondiente	Anticuerpo A	Anticuerpo B	Anticuerpo 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 LVT VSS

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

DIVMTQSPSSLSASVGDGVTITCQASQDIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 10 (HC de anticuerpo A)

10 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYARTAFDLWGQGT LVT VSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
15 LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 11 (LC de anticuerpo A)

20 DIVMTQSPSSLSASVGDGVTITCQASQDIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSK
ADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGCGGAGGGCTGGTGCAGCCGGGAGGCAGCCTCAGGCTGA
GCTGCGCTGCGAGCGGGTTTACTTTCTCGTCGTACTATATGTCGTGGGTGAGACAAGCACC
AGGTAAAGGACTTGAGTGGGTGTCCGCTATCTCAGGCAGCGGAGGATCCACCTACTACGCG
GATTCAGTCAAGGGAAGATTCACTATCTCGCGCGACAATTCCAAGAACACCCTGTACCTCC
5 AGATGAACTCGCTGCGGGCAGAAGATACGGCCGTGTACTACTGTGCCCCGCTACGCCCCGAC
CGCCTTCGACTTGTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACTGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG
GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCACT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC
10 AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCA
CACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC
CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG
ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
15 TAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
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 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSFYFSWVRQAPGKGLEWVSAISGNRSTYYA
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)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSFYFSWVRQAPGKGLEWVSAISGNRSTYYA
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 CCTGTGCCGCTTCTGGCTTCAGTTTTTCTAGTTTCTATTTTTCCTGGGTGCGGCAGGCTCC
CGGCAAGGGACTGGAGTGGGTCTCTGCAATCAGCGGCAACGGGCGTTCTACATACTATGCC
GACAGTGTGAAAGGCAGGTTTACCATTAGCCGGGACAACCTCAAAGAATACACTGTACCTGC
AGATGAACTCTCTGCGAGCCGAAGACACTGCCGTGTACTATTGCGCCCCGGTATTATAATAC
CGGGTTCGATCTGTGGGGACAGGGCACCCCTGGTGACAGTCTCATCTGCTAGCACCAAGGGC
10 CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG
GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCACT
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 GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWVSAISGNGKSTYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYNTGFDLWGQGTLVTVSS

10

SEQ ID NO: 33 (LCVR de anticuerpo C)

DIVMTQSPSSLSASVGDGVITITCQASQDIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYASSIVSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGQGTKLEIK

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

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWVSAISGNGKSTYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYNTGFDLWGQGTLVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFP
20 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

DIVMTQSPSSLSASVGDGVTITCQASQDIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYASSIVSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD
 EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSSTLTLSK
 ADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC

5

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

GAGGTGCAGCTGCTGGAATCCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCAGGAGGCAGCCTGCGACTGT
 CCTGTGCCGCTTCTGGCTTCACTTTTTCTAGTTACTATATGTCCTGGGTGCGGCAGGCTCC
 CGGCAAGGGACTGGAGTGGGTCTCTGCAATCAGCGGCAACGGAAAATCTACATACTATGCC
 10 GACAGTGTGAAAGGCAGGTTTACCATTAGCCGGGACAACCTCAAAGAATACACTGTACCTGC
 AGATGAACTCTCTGCGAGCCGAAGACACTGCCGTGTACTATTGCGCCCGGTATTATAATAC
 GGGGTTCGATCTGTGGGGACAGGGCACCCCTGGTGACAGTCTCATCTGCTAGCACCAAGGGC
 CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG
 GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCACT
 15 GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC
 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
 TCACATGCCAGGCCTCTCAGGATATCTACAACATCTGAATTGGTACCAGCAGAAGCCAGG
 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)

MGHLSAPLHRVRVPWQGLLLTASLLTFWNPPTTAQLTTESMPFNVAEGKEVLLLVHNLPPQQ
 25 LFGYSWKGERVDGNRQIVGYAIGTQQATPGPANSGRETIYPNASLLIQNVTQNDTGFTL

QVIKSDLVNEEATGQFHVYPELPKPSISSNNSNPVEDKDAVAFTCEPETQDTTYLWWINNQ
SLPVSPRLQLSNGNRTLTLTLLSVTRNDTGPYECEIQNPVSPANRSDPVTNLNVTYGPDTPPTISP
SDTYRPGANLSLSCYAASNPPAQYSWLINGTFQQSTQELFIPNITVNNSGSYTCHANNSV
TGCNRTTVKTIIVTELSPVVAKPQIKASKTTVTGDKDSVNLTCSTNDTGISIRWFFKNQSL
5 PSSERMKLSQGNTTLSINPVKREDAGTYWCEVFNPISKQSDPIMLNVNYNALPQENGLSP
GAIAGIVIGVVALVALIAVALACFLHFGKTGRASDQRDLTEHKPSVSNHTQDHSNDPPNKM
NEVTYSTLNFEAQQPTQPTSASPSLTATEIIYSEVKKQ

SEQ ID NO: 40 (Galectina-9 humana)

10

MAFSGSQAPYLSPAVPFSGTIQGGLQDGLQITVNGTVLSSSGTRFAVNFQTGFSGNDIAFH
FNPRFEDGGYVVCNTRQNGSWGPEERKTHMPFQKGMFDFLCFLVQSSDFKVMVNGILFVQY
FHRVPFHRVDTISVNGSVQLSYISFQPPGVWPANPAPITQTVIHTVQSAPGQMFSTPAIPP
MMYPHPAYPMPFITITLGGLYPSKSILLSGTVLPSAQRFHINLCSGNHIAFHLNPRFDENA
15 VVRNTQIDNSWGSEERSLPRKMPFVRGQSFSVWILCEAHCLKVAVDGQHLEYYHRLRNLP
TINRLEVGGDIQLTHVQT

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5

1.- 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.

2.- El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, HCDR2 tiene la
5 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.

10 3.- El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque 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
15 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.

20 4.- El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque 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
25 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31.

5.- Un anticuerpo, que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde:

a) 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;

b) 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

10 c) 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.

6.- El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la HCVR tiene la
15 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9.

7.- El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la LCVR tiene la
20 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21.

8.- El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque 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 9.- Un anticuerpo, que comprende una cadena pesada

(HC) y una cadena ligera (LC), en donde:

a. 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;

5 b. 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

 c. la HC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID
10 NO: 35.

10.- El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque 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.

15 11.- El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque 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.

20 12.- El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque 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.

25 13.- El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9-12, caracterizado porque el anticuerpo tiene dos de las cadenas pesadas y dos de las cadenas

ligeras.

14.- El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque una de las cadenas pesadas forma un enlace disulfuro inter-cadena con una de las cadenas ligeras, y la otra cadena pesada forma un enlace disulfuro inter-cadena con la otra cadena ligera, y una de las cadenas pesadas forman dos enlaces disulfuro inter-cadena con la otra cadena pesada.

15.- El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque el anticuerpo está glicosilado.

16.- Una célula de mamífero capaz de expresar un anticuerpo que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde:

15 a. 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;

b. 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

c. 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.

17.- La célula de mamífero de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque 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.

18.- La célula de mamífero de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque la HC tiene la
5 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23.

19.- La célula de mamífero de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque la HC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y la LC tiene la
10 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.

20.- 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 (HC) y una cadena
15 ligera (LC), en donde:

a. 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;

b. la HC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ
20 ID NO: 22 y la LC tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23; o

c. 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.

25 21.- El proceso de conformidad con la

reivindicación 20, caracterizado porque 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.

22.- El proceso de conformidad con la
5 reivindicación 20, caracterizado porque 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.

23.- El proceso de conformidad con la
10 reivindicación 20, caracterizado porque 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.

24.- El anticuerpo producido por el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 20-23.

25.- Una composición farmacéutica, que comprende el
15 anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador, diluyente o excipiente aceptable.

26.- Un método de tratamiento de cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad efectiva del anticuerpo de una cualquiera de las
20 reivindicaciones 1-15.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de
25 vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario,

cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando o cáncer de hígado.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque el cáncer de pulmón es un cáncer de
5 pulmón de células no pequeñas.

29.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-28, caracterizado porque el anticuerpo se administra en combinación simultánea, separada o secuencial con radiación ionizante.

10 30.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-29, caracterizado porque el anticuerpo se administra en combinación simultánea, separada o secuencial con uno o más agentes quimioterapéuticos.

15 31.- El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para uso en terapia.

32.- El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para uso en el tratamiento de cáncer.

20 33.- El anticuerpo para uso de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el cáncer 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
25 o cáncer de hígado.

34.- El anticuerpo para el uso de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

5 35.- El anticuerpo para el uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32-34, caracterizado porque el anticuerpo se administra en combinación simultánea, separada o secuencial con radiación ionizante.

10 36.- El anticuerpo para el uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32-35, caracterizado porque el anticuerpo se administra en combinación simultánea, separada o secuencial con uno o más agentes quimioterapéuticos.

15 37.- El uso del anticuerpo de las reivindicaciones 1-15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

20 38.- El anticuerpo para uso de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque el cáncer 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.

25 39.- El anticuerpo para el uso de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

40.- El anticuerpo para el uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-39, caracterizado porque el anticuerpo se administra en combinación simultánea, separada o secuencial con radiación ionizante.

5 41.- El anticuerpo para uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-40, caracterizado porque el anticuerpo se administra en combinación simultánea, separada o secuencial con uno o más agentes quimioterapéuticos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a anticuerpos que se unen a la proteína 3 que contiene inmunoglobulina de
5 célula T humana y dominio de mucina (Tim-3), y pueden ser útiles para tratar tumores sólidos y hematológicos solos y en combinación con quimioterapia y radiación ionizante.

X20958 OUS National PCT Sequence Listing ST25.txt
SEQUENCE LISTING

<110> Eli Lilly and Company
<120> ANTI-TIM-3 ANTIBODIES
<130> X20958
<150> 62/379343
<151> 2016-08-25
<150> 62/469753
<151> 2017-03-10
<160> 40
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 130
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1

```
Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1          5          10          15

Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln
          20          25          30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
          35          40          45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
          50          55          60

Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
65          70          75          80

Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
          85          90          95

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
          100          105          110

Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
          115          120          125

Ile Lys
          130
```

<210> 2
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 2

```
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met Ser
1          5          10
```

<210> 3
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 3

```
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1          5          10          15
```

Gly

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 4

Ala Arg Tyr Ala Arg Thr Ala Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 5

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 6

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 7

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 8
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 8

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ala Arg Thr Ala Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 9

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Gly Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Tyr

20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 10
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Construct

<400> 10

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Ala Arg Thr Ala Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 11
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 11
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Gly Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 12
<211> 1341
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 12
gaggtgcagc tgttggagtc tggcggaggg ctggtgcagc cgggaggcag cctcaggctg 60
agctgcgctg cgagcgggtt tactttctcg tcgtactata tgtcgtgggt gagacaagca 120
ccaggtaaag gacttgagtg ggtgtccgct atctcaggca gcggaggatc cacctactac 180
gcggattcag tcaaggaag attcactatc tcgcgcgaca attccaagaa caccctgtac 240
ctccagatga actcgtcgcg ggcagaagat acggccgtgt actactgtgc ccgctacgcc 300
cggaccgcct tcgacttggt gggtcaggga accctggtca ctgtctcctc agctagcacc 360
aagggcccat cggctttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgactga ccagcggcgt gcacaccttc cgggtgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaag ccgagggggc accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtatgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caagactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccatcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaagtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctctta ttccaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggcaa a 1341

<210> 13
<211> 642
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 13
gacatcgtga tgactcaaag cccttcaagc ctctcggcgt cagtcggtga tggcgtgacc 60
attacctgtc aagcatccca agacatctac aactacttga attggtacca gcagaagcca 120
gggaaagccc cgaagctgct gatctacgcc gcctcctcac ttcagagcgg agtgccatcc 180
cgcttttccg gatcggggag cggaacggat ttactctga ccatctcgtc gctgcaaccg 240
gaggacttcg cgacttacta ttgccagcag gctaactcgt tcccggccac tttcggacag 300
ggcaccaagc tcgaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcga 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgcc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 14
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 14

Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Phe Tyr Phe Ser
1 5 10

<210> 15
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 15

Ala Ile Ser Gly Asn Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 16

Ala Arg Tyr Tyr Asn Thr Gly Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 17

Gln Ala Ser Glu Ala Ile Tyr Gly Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 18

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Pro Ile
1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 19

Gln Gln Ala Tyr Gly Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 20
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 20

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Tyr Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Asn Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

X20958 OUS National PCT Sequence Listing ST25.txt

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asn Thr Gly Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 21

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Gly Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Ala Ile Tyr Gly Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Pro Ile Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Gly Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 22
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 22

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Tyr Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Asn Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asn Thr Gly Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

X20958 OUS National PCT Sequence Listing ST25.txt

Gly Ala Leu Thr Ser₁₆₅ Gly Val His Thr Phe₁₇₀ Pro Ala Val Leu Gln Ser₁₇₅
 Ser Gly Leu Tyr₁₈₀ Ser Leu Ser Ser Val₁₈₅ Val Thr Val Pro Ser₁₉₀ Ser Ser
 Leu Gly Thr₁₉₅ Gln Thr Tyr Ile Cys₂₀₀ Asn Val Asn His Lys₂₀₅ Pro Ser Asn
 Thr Lys₂₁₀ Val Asp Lys Arg Val₂₁₅ Glu Pro Lys Ser Cys₂₂₀ Asp Lys Thr His
 Thr Cys₂₂₅ Pro Pro Cys Pro₂₃₀ Ala Pro Glu Ala Glu₂₃₅ Gly Ala Pro Ser Val₂₄₀
 Phe Leu Phe Pro₂₄₅ Lys Pro Lys Asp Thr₂₅₀ Leu Met Ile Ser Arg₂₅₅ Thr
 Pro Glu Val Thr₂₆₀ Cys Val Val Val Asp₂₆₅ Val Ser His Glu Asp₂₇₀ Pro Glu
 Val Lys Phe₂₇₅ Asn Trp Tyr Val Asp₂₈₀ Gly Val Glu Val His₂₈₅ Asn Ala Lys
 Thr Lys₂₉₀ Pro Arg Glu Glu Gln₂₉₅ Tyr Asn Ser Thr Tyr₃₀₀ Arg Val Val Ser
 Val₃₀₅ Leu Thr Val Leu His₃₁₀ Gln Asp Trp Leu Asn₃₁₅ Gly Lys Glu Tyr Lys₃₂₀
 Cys Lys Val Ser Asn₃₂₅ Lys Ala Leu Pro Ser₃₃₀ Ser Ile Glu Lys Thr₃₃₅ Ile
 Ser Lys Ala Lys₃₄₀ Gly Gln Pro Arg Glu₃₄₅ Pro Gln Val Tyr Thr₃₅₀ Leu Pro
 Pro Ser Arg₃₅₅ Glu Glu Met Thr Lys₃₆₀ Asn Gln Val Ser Leu₃₆₅ Thr Cys Leu
 Val Lys₃₇₀ Gly Phe Tyr Pro Ser₃₇₅ Asp Ile Ala Val Glu₃₈₀ Trp Glu Ser Asn
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn₃₉₀ Tyr Lys Thr Thr Pro₃₉₅ Pro Val Leu Asp Ser₄₀₀
 Asp Gly Ser Phe Phe₄₀₅ Leu Tyr Ser Lys Leu₄₁₀ Thr Val Asp Lys Ser₄₁₅ Arg
 Trp Gln Gln Gly₄₂₀ Asn Val Phe Ser Cys₄₂₅ Ser Val Met His Glu₄₃₀ Ala Leu
 His Asn His₄₃₅ Tyr Thr Gln Lys Ser₄₄₀ Leu Ser Leu Ser Pro₄₄₅ Gly Lys
 <210> 23
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 23
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser₁₀ Leu Ser Ala Ser Val₁₅ Gly
 Asp Gly Val Thr₂₀ Ile Thr Cys Gln Ala₂₅ Ser Glu Ala Ile Tyr₃₀ Gly Tyr
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys₄₅ Leu Leu Ile
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Pro Ile Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

X20958 OUS National PCT Sequence Listing ST25.txt

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Gly Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 24
<211> 1341
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 24
gaggtgcagc tgctggaatc cggaggagga ctggtccagc caggaggcag cctgcgactg 60
tcctgtgccg cttctggctt cagtttttct agtttctatt tttcctgggt gcggcaggct 120
cccggcaagg gactggagtg ggtctctgca atcagcggca acgggcgttc tacatactat 180
gccgacagtg tgaaaggcag gtttaccatt agccgggaca actcaaagaa tacactgtac 240
ctgcagatga actctctgcg agccgaagac actgccgtgt actattgctc ccggtattat 300
aataccgggt tcgatctgtg gggacagggc accctggtga cagtctcatc tgctagcacc 360
aagggcccat cggctttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 480
ggcgactga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgcccttc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaag ccgagggggc accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgctgtgtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtatgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgctggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtgtgta gcgtcctcac cgtcctgcac caagactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccatcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaagtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgaggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctctta ttccaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggcaa a 1341

<210> 25
<211> 642
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 25
gacatcgtga tgaccagtc cccaagctcc ctgagcgcca gcgtgggaga cggcgtcacc 60

X20958 OUS National PCT Sequence Listing ST25.txt

```

atcacatgcc aggcctctga agccatctac ggctatctga attggtacca gcagaagcca      120
gggaaagccc ccaagctgct gatctatgcc gcttctagtc tgccgatcgg agtgcccagt      180
aggttctctg ggagtggatc aggcacagac ttactctga ccatttcaag cctgcagcct      240
gaggatttcg ctacttacta ttgccagcag gcttatgggt tccccctac atttgggcag      300
ggaactaaac tggagatcaa gcgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                          642

```

<210> 26
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Construct

<400> 26

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met Ser
 1 5 10

<210> 27
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Construct

<400> 27

Ala Ile Ser Gly Asn Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 28
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Construct

<400> 28

Ala Arg Tyr Tyr Asn Thr Gly Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 29
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Construct

<400> 29

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 30
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Construct

<400> 30

Tyr Tyr Ala Ser Ser Ile Val Ser
 1 5

<210> 31
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Construct

<400> 31

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 32

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 32

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45Ser Ala Ile Ser Gly Asn Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95Ala Arg Tyr Tyr Asn Thr Gly Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 33

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15Asp Gly Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Tyr
20 25 30Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45Tyr Tyr Ala Ser Ser Ile Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 34

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 34

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

X20958 OUS National PCT Sequence Listing ST25.txt

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Asn Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Tyr Asn Thr Gly Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

<210> 35
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 35

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Gly Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Ser Ile Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 36
<211> 1341
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 36

gaggtgcagc tgctggaatc cggaggagga ctggtccagc caggaggcag cctgcgactg	60
tcctgtgccg cttctggctt cactttttct agttactata tgtcctgggt gcggcaggct	120
cccggcaagg gactggagtg ggtctctgca atcagcggca acggaaaatc tacatactat	180
gccgacagtg tgaaaggcag gtttaccatt agccgggaca actcaaagaa tacactgtac	240
ctgcagatga actctctgcg agccgaagac actgccgtgt actattgcgc ccggtattat	300
aatacggggt tcgatctgtg gggacagggc accctggtga cagtctcatc tgctagcacc	360
aagggcccat cggctttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	420
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca	480
ggcgactga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac	540
tcctctagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc	600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt	660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaag ccgagggggc accgtcagtc	720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	780

X20958 OUS National PCT Sequence Listing ST25.txt

```

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtatgtggac      840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac      900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caagactggc tgaatggcaa ggagtacaag      960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccatcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa    1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag    1080
aaccaagtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag    1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc    1200
gacggctcct tcttcctcta ttccaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg    1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc    1320
ctctccctgt ctccgggcaa a                                           1341

```

<210> 37
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Construct

```

<400> 37
gacatcgtga tgaccagtc cccaagctcc ctgagcgcca gcgtgggaga cggcgtcacc      60
atcacatgcc aggcctctca ggatatctac aactatctga attggtacca gcagaagcca    120
gggaaagccc ccaagctgct gatctattac gcttctagta ttgtctctgg agtgcccagt    180
aggttctctg ggagtggatc aggcacagac tttactctga ccatttcaag cctgcagcct    240
gaggatttcg ctacttacta ttgccagcag gcaaacagct tccccctac atttgggcag    300
ggaactaaac tggagatcaa gcgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc    360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat    420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag    480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg    540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc    600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                                           642

```

<210> 38
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Gallus gallus

<400> 38

```

Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn Glu Ala Gly
1           5           10          15

```

Arg

<210> 39
 <211> 526
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 39

```

Met Gly His Leu Ser Ala Pro Leu His Arg Val Arg Val Pro Trp Gln
1           5           10          15

```

```

Gly Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro Pro Thr
          20          25          30

```

```

Thr Ala Gln Leu Thr Thr Glu Ser Met Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly
          35          40          45

```

```

Lys Glu Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly
          50          55          60

```

```

Tyr Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Val
65          70          75          80

```

```

Gly Tyr Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser
          85          90          95

```

```

Gly Arg Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val
          100          105          110

```

X20958 OUS National PCT Sequence Listing ST25.txt

Thr Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp
 115 120 125
 Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu
 130 135 140
 Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys
 145 150 155 160
 Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr
 165 170 175
 Leu Trp Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln
 180 185 190
 Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn
 195 200 205
 Asp Thr Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn
 210 215 220
 Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro
 225 230 235 240
 Thr Ile Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Ala Asn Leu Ser
 245 250 255
 Leu Ser Cys Tyr Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu
 260 265 270
 Ile Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn
 275 280 285
 Ile Thr Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys His Ala Asn Asn Ser
 290 295 300
 Val Thr Gly Cys Asn Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Ile Val Thr Glu
 305 310 315 320
 Leu Ser Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr
 325 330 335
 Val Thr Gly Asp Lys Asp Ser Val Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asn Asp
 340 345 350
 Thr Gly Ile Ser Ile Arg Trp Phe Phe Lys Asn Gln Ser Leu Pro Ser
 355 360 365
 Ser Glu Arg Met Lys Leu Ser Gln Gly Asn Thr Thr Leu Ser Ile Asn
 370 375 380
 Pro Val Lys Arg Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Trp Cys Glu Val Phe Asn
 385 390 395 400
 Pro Ile Ser Lys Asn Gln Ser Asp Pro Ile Met Leu Asn Val Asn Tyr
 405 410 415
 Asn Ala Leu Pro Gln Glu Asn Gly Leu Ser Pro Gly Ala Ile Ala Gly
 420 425 430
 Ile Val Ile Gly Val Val Ala Leu Val Ala Leu Ile Ala Val Ala Leu
 435 440 445
 Ala Cys Phe Leu His Phe Gly Lys Thr Gly Arg Ala Ser Asp Gln Arg
 450 455 460
 Asp Leu Thr Glu His Lys Pro Ser Val Ser Asn His Thr Gln Asp His
 465 470 475 480
 Ser Asn Asp Pro Pro Asn Lys Met Asn Glu Val Thr Tyr Ser Thr Leu
 485 490 495
 Asn Phe Glu Ala Gln Gln Pro Thr Gln Pro Thr Ser Ala Ser Pro Ser
 500 505 510
 Leu Thr Ala Thr Glu Ile Ile Tyr Ser Glu Val Lys Lys Gln
 515 520 525

```

<210> 40
<211> 323
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 40
Met Ala Phe Ser Gly Ser Gln Ala Pro Tyr Leu Ser Pro Ala Val Pro
1      5      10     15
Phe Ser Gly Thr Ile Gln Gly Gly Leu Gln Asp Gly Leu Gln Ile Thr
20     25     30
Val Asn Gly Thr Val Leu Ser Ser Ser Gly Thr Arg Phe Ala Val Asn
35     40     45
Phe Gln Thr Gly Phe Ser Gly Asn Asp Ile Ala Phe His Phe Asn Pro
50     55     60
Arg Phe Glu Asp Gly Gly Tyr Val Val Cys Asn Thr Arg Gln Asn Gly
65     70     75     80
Ser Trp Gly Pro Glu Glu Arg Lys Thr His Met Pro Phe Gln Lys Gly
85     90     95
Met Pro Phe Asp Leu Cys Phe Leu Val Gln Ser Ser Asp Phe Lys Val
100    105    110
Met Val Asn Gly Ile Leu Phe Val Gln Tyr Phe His Arg Val Pro Phe
115    120    125
His Arg Val Asp Thr Ile Ser Val Asn Gly Ser Val Gln Leu Ser Tyr
130    135    140
Ile Ser Phe Gln Pro Pro Gly Val Trp Pro Ala Asn Pro Ala Pro Ile
145    150    155    160
Thr Gln Thr Val Ile His Thr Val Gln Ser Ala Pro Gly Gln Met Phe
165    170    175
Ser Thr Pro Ala Ile Pro Pro Met Met Tyr Pro His Pro Ala Tyr Pro
180    185    190
Met Pro Phe Ile Thr Thr Ile Leu Gly Gly Leu Tyr Pro Ser Lys Ser
195    200    205
Ile Leu Leu Ser Gly Thr Val Leu Pro Ser Ala Gln Arg Phe His Ile
210    215    220
Asn Leu Cys Ser Gly Asn His Ile Ala Phe His Leu Asn Pro Arg Phe
225    230    235    240
Asp Glu Asn Ala Val Val Arg Asn Thr Gln Ile Asp Asn Ser Trp Gly
245    250    255
Ser Glu Glu Arg Ser Leu Pro Arg Lys Met Pro Phe Val Arg Gly Gln
260    265    270
Ser Phe Ser Val Trp Ile Leu Cys Glu Ala His Cys Leu Lys Val Ala
275    280    285
Val Asp Gly Gln His Leu Phe Glu Tyr Tyr His Arg Leu Arg Asn Leu
290    295    300
Pro Thr Ile Asn Arg Leu Glu Val Gly Gly Asp Ile Gln Leu Thr His
305    310    315    320
Val Gln Thr

```

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
Garcia, Carlos
Eli Lilly and Company
P.O. Box 6288
Indianapolis, IN 46206-6288
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

	Date of mailing (day/month/year) 24 October 2017 (24-10-2017)
Applicant's or agent's file reference X20958	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2017/047261	International filing date (day/month/year) 17 August 2017 (17-08-2017)
Applicant ELI LILLY AND COMPANY	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

How? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see PCT Applicant's Guide, International Phase, paragraphs 9.004 - 9.011.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to any protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with any applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

The applicant may **submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority** to the International Bureau. These comments will be made available to the public after international publication. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established.

Shortly after the expiration of **18 months from the priority date, the international application will be published** by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau before the completion of the technical preparations for international publication (Rules 90**bis**.1 and 90**bis**.3).

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for **entry into the national phase** before those designated Offices. In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months. For details about the applicable time limits, Office by Office, see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

Within **22 months from the priority date, the applicant may request that a supplementary international search be carried out** by a different International Searching Authority that offers this service (Rule 45**bis**.1). The procedure for requesting supplementary international search is described in the *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraphs 8.006-8.032.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

DI MICELI, Giuseppe
Tel: +31 (0)70 340-3231

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X20958	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2017/047261	International filing date (<i>day/month/year</i>) 17 August 2017 (17-08-2017)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 25 August 2016 (25-08-2016)
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/047261

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/047 261

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present disclosure relates to antibodies that bind human T-cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing protein-3 (Tim-3), and may be useful for treating solid and hematological tumors alone and in combination with chemotherapy and ionizing radiation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/047261

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/28 A61K39/395 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHIAO-WEN KANG ET AL: "Apoptosis of tumor infiltrating effector TIM-3+CD8+ T cells in colon cancer", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 5, no. 1, 23 October 2015 (2015-10-23), page 15659, XP055415674, DOI: 10.1038/srep15659 cited in the application whole document, especially the Abstract; Figures 5-6; page 10, paragraph 7 ----- -/--	1-41



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 October 2017

Date of mailing of the international search report

24/10/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luyten, Kattie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/047261

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	S. F. NGIOW ET AL: "Anti-TIM3 Antibody Promotes T Cell IFN- γ-Mediated Antitumor Immunity and Suppresses Established Tumors", CANCER RESEARCH, vol. 71, no. 10, 23 March 2011 (2011-03-23), pages 3540-3551, XP055181433, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0096 whole document, especially the Abstract; page 3541, second full paragraph; Figures 1, 7 -----	1-41
A	JEAN DA SILVA CORREIA ET AL: "Identification and Characterization of a Potent Anti-Human TIM-3 Antagonist", AACR CONFERENCE: TUMOR IMMUNOLOGY AND IMMUNOTHERAPY: A NEW CHAPTER, 2 December 2014 (2014-12-02), XP055400172, whole document -----	1-41

Information on Search Strategy - Pilot phase (see OJ 2015, A86)

The type of information contained in this sheet may change during the pilot for improving the usefulness of this new service.

Application Number

PCT/US2017/047261

TITLE: ANTI-TIM-3 ANTIBODIES

APPLICANT: ELI LILLY AND COMPANY

IPC CLASSIFICATION: C07K16/28, A61K39/395, A61P35/00

EXAMINER: Luyten, Kattie

CONSULTED DATABASES: BIOSIS, DOSYS, EMBASE, EPODOC, MEDLINE, NPL, WPI

CLASSIFICATION SYMBOLS DEFINING EXTENT OF THE SEARCH:

IPC:

CPC:

FI/F-TERMS:

KEYWORDS OR OTHER ELEMENTS FEATURING THE INVENTION:

Blocking anti-Tim-3 antibodies, stimulating T cell activation and tumor killing in vivo.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2017/047261

International filing date (day/month/year)
17.08.2017

Priority date (day/month/year)
25.08.2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07K16/28 A61K39/395 A61P35/00

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Luyten, Kattie

Telephone No. +31 70 340-0



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2017/047261

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into ; which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))
3. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2017/047261

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-41</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-41</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-41</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Item V

- 1 PRIOR ART
 - 1.1 Reference is made to the following documents:
 - D1 CHIAO-WEN KANG ET AL: "Apoptosis of tumor infiltrating effector TIM-3+CD8+ T cells in colon cancer", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 5, no. 1, 23 October 2015 (2015-10-23), page 15659, XP055415674, cited in the application
 - D2 S. F. NGIOW ET AL: "Anti-TIM3 Antibody Promotes T Cell IFN- γ -Mediated Antitumor Immunity and Suppresses Established Tumors", CANCER RESEARCH, vol. 71, no. 10, 23 March 2011 (2011-03-23), pages 3540-3551, XP055181433
 - D3 JEAN DA SILVA CORREIA ET AL: "Identification and Characterization of a Potent Anti-Human TIM-3 Antagonist", AACR CONFERENCE: TUMOR IMMUNOLOGY AND IMMUNOTHERAPY: A NEW CHAPTER, 2 December 2014 (2014-12-02), XP055400172,
 - 1.2 Documents D1 to D3 disclose the treatment of cancer with a blocking anti-Tim-3 antibody (D1: whole document, especially the Abstract; Figures 5-6; page 10, paragraph 7; D2: whole document, especially the Abstract; page 3541, second full paragraph; Figures 1, 7; D3: whole document).
- 2 The patentability of claims 26-30 can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.
 - 2.1 Patentability, in particular novelty and inventive step, of claims 26-30 has been assessed on the basis of a purpose-limited product claim taking into account the alleged effects of the compound/composition.
- 3 NOVELTY (Art. 33(2) PCT)
 - 3.1 The cited prior art does not disclose any antibody with the sequences as in claims 1, 5 or 9. Therefore, claims 1-41 are novel over the cited prior art.

3.2 Thus, the present application meets the criteria of Article 33(2) PCT.

4 INVENTIVE STEP (Art. 33(3) PCT)

4.1 Document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-41. Documents D2 and D3 could similarly be used as closest prior art.

4.2 Claim 1 differs from document D1 with respect to the CDR sequences. Said CDRs correspond to those of the exemplified antibodies A, B and C. The application shows that antibody A has a potent tumor killing effect, because it is able to reduce tumor size (Table 1). Antibodies A, B and C enhance T cell activation with a similar EC50 (Table 5). In view of their related CDR sequences and competition for binding to human Tim-3, antibodies B and C are considered to bind the same epitope as antibody A or a largely overlapping epitope. The tumor killing effect of antibody A is considered to be linked to its epitope-specificity in view of its blocking effect on the interaction between Tim-3 and galectin-9 or phosphatidylserine. Therefore, antibodies B and C are considered to maintain the tumor killing effect of antibody A. The differences over the prior art, the CDR sequences, define the particular epitope-specificity and thereby the potent tumor killing effect. In view of the present and prior art data it is not evident to conclude which antibodies are the best. The problem to be solved by the present application may therefore be regarded as to provide further blocking anti-Tim-3 antibodies which efficiently result in tumor cell killing.

4.3 Even though anti-Tim-3 antibodies with a tumor killing effect were known from the prior art, the provision of anti-Tim-3 antibodies with the present tumor killing effect is considered to be beyond routine skills and involves an inventive step. Said potency is considered to be linked to the particular epitope-specificity defined by the six CDRs. Hence, claim 1 involves an inventive step. Similarly claims 2-41 involve an inventive step.

4.4 Thus, the present application meets the criteria of Article 33(3) PCT.

Item VIII

- 1 CLARITY AND SUPPORT (Art. 6 PCT)
- 1.1 The wording "The antibody for use of (any one of) claim(s) ..." in claims 38-41 is inconsistent with the wording of independent claim 37 ("The use of ...") to which said claims refer back, and should rather be "The use of (any one of) claim(s) ...". This inconsistency results in a lack of clarity according to Article 6 PCT.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO/ISA)

General information

For all international applications, the competent International Searching Authority (ISA) will establish an international search report (ISR) accompanied by a written opinion of the International Searching Authority (WO/ISA). The WO/ISA may be responded to by

- filing informal comments with the **International Bureau of WIPO (IB)** (where no demand for international preliminary examination (**demand**) is filed)
- filing amendments under Art. 19 PCT (this can be done whether or not a **demand** is filed)
- filing amendments under Art. 34 PCT and/or formal observations in response to objections raised in the **WO/ISA** (where a **demand** is actually filed)

This document explains these possibilities.

Filing informal comments

After receipt of the **ISR and WO/ISA**, the applicant may file informal comments on the **WO/ISA, directly with the IB** (see International Search and Preliminary Examination Guidelines 2.15). These will be communicated to the designated/elected Offices, together with the International Preliminary Report on Patentability (**IPRP**) at 30 months from the priority date.

Amending claims under Art. 19 PCT

The applicant may file **amended claims** under Art. 19 PCT, **directly with the IB** by the later of the following dates:

- 2 months from the date of mailing of the **ISR and the WO/ISA**
- 16 months from the priority date

However, any such amendment received by the **IB** after the expiration of the applicable time limit shall be **considered to have been received on time** by the **IB**, if it reaches it **before** the technical preparations for international publication have been completed (the 15th day prior to the date of publication, see PCT Applicant's Guide, International Phase, 9.013).

For further information, please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220.

Please also note that, when filing amended claims under Art. 19 PCT, such amendments shall be **accompanied by a letter** identifying the amendments made and also the basis for the amendments in the application as originally filed (Rule 46.5(b) PCT). Where a **demand** is filed, failure to comply with this requirement may result in the amendments being ignored in the International Preliminary Examination Report (**IPER**), see Rule 70.2(c-bis) PCT.

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.