

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que se une específicamente a TIGIT humano, donde el anticuerpo comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVR):

una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SNSAAWN (SEQ ID NO: 1);

una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2);

una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3);

una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4);

una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WASTRES (SEQ ID NO: 5); y

una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6).

2. El anticuerpo de la reivindicación 1, donde el anticuerpo además comprende las siguientes regiones marco (FR) de la región variable de cadena ligera:

una FR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7);

una FR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8);

una FR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9); y

una FR-L4 que comprende la secuencia de aminoácidos de FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10).

3. El anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, donde el anticuerpo además comprende las siguientes FR de la región variable de cadena pesada:

una FR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de X₁VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11), donde X₁ es Q o E;

una FR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12);

una FR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13); y

una FR-H4 que comprende la secuencia de aminoácidos de WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14).

4. El anticuerpo de la reivindicación 3, donde el anticuerpo comprende las siguientes FR de la región variable de cadena pesada:

una FR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15);

una FR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12);

una FR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13); y

una FR-H4 que comprende la secuencia de aminoácidos de WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14).

5. El anticuerpo de la reivindicación 3, donde el anticuerpo comprende las siguientes FR de la región variable de cadena pesada:

una FR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 16);

una FR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12);

una FR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13); y

una FR-H4 que comprende la secuencia de aminoácidos de WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14).

6. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada (VH) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34 o 35 y (b) una región variable de cadena ligera (VL) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36.

7. El anticuerpo de la reivindicación 6, donde el anticuerpo comprende a) una región variable de cadena pesada (VH) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34 y (b) una región variable de cadena ligera (VL) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36.

8. El anticuerpo de la reivindicación 6, donde el anticuerpo comprende a) una región variable de cadena pesada (VH) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35 y (b) una región variable de cadena ligera (VL) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36.

9. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el anticuerpo es capaz de unirse a TIGIT de conejo.

10. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el anticuerpo es capaz de unirse a ambos TIGIT humano y TIGIT de mono cynomolgus (cyno), pero no a TIGIT murino.

11. El anticuerpo de la reivindicación 10, donde el anticuerpo se une a TIGIT humano con una Kd de alrededor de 10 nM o menos y TIGIT cyno con una Kd de alrededor de 10 nM o menos.

12. El anticuerpo de la reivindicación 11, donde el anticuerpo se une a TIGIT humano con una Kd de alrededor de 0.1 nM a alrededor de 1 nM y TIGIT cyno con una Kd de alrededor de 0.5 nM a alrededor de 1 nM.

13. El anticuerpo de la reivindicación 12, donde el anticuerpo se une a TIGIT humano con una Kd de alrededor de 0.1 nM o menos y TIGIT cyno con una Kd de alrededor de 0.5 nM o menos.

14. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde el anticuerpo es un anticuerpo antagonista.

15. El anticuerpo de la reivindicación 14, donde el anticuerpo antagonista se une específicamente a TIGIT e inhibe o bloquea la interacción de TIGIT con el receptor de poliovirus (PVR).

16. El anticuerpo de la reivindicación 15, donde el anticuerpo antagonista inhibe la señalización intracelular mediada por unión de TIGIT a PVR.

17. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 14-16, donde el anticuerpo antagonista inhibe o bloquea la unión de TIGIT humano a PVR humano con un valor de CI50 de 10 nM o menos.
18. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 14-17, donde el anticuerpo antagonista inhibe o bloquea la unión de TIGIT humano a PVR humano con un valor de CI50 de 1 nM a alrededor de 10 nM.
19. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 14-18, donde el anticuerpo antagonista inhibe o bloquea la unión de TIGIT cyno a PVR cyno con un valor de CI50 de 50 nM o menos.
20. El anticuerpo de la reivindicación 19, donde el anticuerpo antagonista inhibe o bloquea la unión de TIGIT cyno a PVR cyno con un valor de CI50 de 1 nM a alrededor de 50 nM.
21. El anticuerpo de la reivindicación 20, donde el anticuerpo antagonista inhibe o bloquea la unión de TIGIT cyno a PVR cyno con un valor de CI50 de 1 nM a alrededor de 5 nM.
22. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde el anticuerpo es un anticuerpo agonista.
23. El anticuerpo de la reivindicación 22, donde el anticuerpo agonista se une específicamente a TIGIT y estimula la interacción de PVR con CD226 o CD96.
24. El anticuerpo de la reivindicación 23, donde el anticuerpo agonista se une específicamente a TIGIT y estimula la interacción de PVR con CD226 y CD96.
25. El anticuerpo de la reivindicación 24, donde el anticuerpo agonista se une específicamente a TIGIT y estimula la interacción de PVR humano con CD226 humano y CD96 humano.
26. El anticuerpo de la reivindicación 24, donde el anticuerpo agonista se une específicamente a TIGIT y estimula la interacción de PVR cyno con CD226 cyno y CD96 cyno.
27. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, donde el anticuerpo es monoclonal.
28. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, donde el anticuerpo es un humano, humanizado o quimérico.
29. El anticuerpo de la reivindicación 28, donde una parte de la secuencia de marco es una secuencia de marco de consenso humana.
30. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, donde el anticuerpo es un anticuerpo de longitud completa.
31. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo que se une TIGIT.
32. El anticuerpo de la reivindicación 31, donde el fragmento de anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab'-SH, Fv, fragmento variable de cadena simple (scFv) y (Fab')₂.
33. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, donde el anticuerpo es un anticuerpo de clase IgG.
34. El anticuerpo de la reivindicación 33, donde el anticuerpo de clase IgG es un anticuerpo de subclase IgG1.
35. Un polinucleótido que codifica el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-34.
36. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 35.

37. Una célula huésped que comprende el vector de la reivindicación 36.
38. La célula huésped de la reivindicación 37, donde la célula hospedadora es procariota.
39. La célula huésped de la reivindicación 38, donde la célula hospedadora es *Escherichia coli*.
40. La célula huésped de la reivindicación 37, donde la célula hospedadora es eucariota.
41. La célula huésped de la reivindicación 40, donde la célula hospedadora es una célula 293, una célula CHO, una célula de levadura o una célula vegetal.
42. Un método para producir el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1- 34, donde el método comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 37 en un medio de cultivo.
43. El método de la reivindicación 42, donde el método comprende además recuperar el anticuerpo de la célula hospedadora o medio de cultivo.
44. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-34 y un agente citotóxico.
45. Una composición que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-34.
46. La composición de la reivindicación 45, que comprende adicionalmente un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
47. La composición de la reivindicación 46, donde la composición es una composición farmacéutica.
48. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 45-47, donde la composición además comprende un antagonista de unión al eje PD-1 o un agente terapéutico adicional.