

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que se une monovalentemente a un PVRIG humano y se une monovalentemente a TIGIT para su uso en la activación de linfocitos T y/o células NK para el tratamiento del cáncer.
- 5 2. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:
 - b) una primera porción de unión a antígeno que comprende:
 - iii. un primer dominio variable de cadena pesada que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3 de un anticuerpo anti-PVRIG; y
 - iv. un primer dominio variable de cadena ligera que comprende un vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3 de un anticuerpo anti-PVRIG;

10 en donde el anticuerpo anti-PVRIG se selecciona del grupo que consiste en
 CHA.7.518.4, CHA.7.518.1, CHA.7.518, CHA.7.524 CHA.7.530, CHA.7.538_1,
 CHA.7.538_2, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510,
 CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2,
 15 CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530,
 CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543,
 CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548,
 CHA.7.549, CHA.7.550, CHA.7.538.1.2, CPA.7.021, CPA.7.001, CPA.7.003,
 CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011,
 20 CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018,
 CPA.7.019, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034,
 CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049, CPA.7.050 y
 CHA.7.518; y
 - b) una segunda porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión a
 25 antígeno de anti-TIGIT.
3. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:
 - c) una primera porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión a antígeno anti-PVRIG; y
 - 30 d) una segunda porción de unión a antígeno que comprende:
 - iii. un segundo dominio variable de cadena pesada que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3 de un anticuerpo anti-TIGIT; y
 - iv. un segundo dominio variable de cadena ligera que comprende un vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3 de un anticuerpo anti-TIGIT;

35 en donde el dominio de unión a antígeno de anti-TIGIT se selecciona del grupo que consiste en CPA.9.018, CPA.9.027, CPA.9.049, CPA.9.057, CPA.9.059,
 CPA.9.083, CPA.9.086, CPA.9.089, CPA.9.093, CPA.9.101, CPA.9.103,
 CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5, CHA.9.536.6,
 CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3, CHA.9.560.4,
 40 CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8, CHA.9.546.1,
 CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4, CHA.9.547.6,

CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13, CHA.9.541.1,
CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6, CHA.9.541.7,
CHA.9.541.8 y CHA.9.547.18.

5 4. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:

c) una primera porción de unión a antígeno que comprende:

iii. un primer dominio variable de cadena pesada que comprende un vhCDR1,
vhCDR2 y vhCDR3 de un anticuerpo anti-PVRIG; y

iv. un primer dominio variable de cadena ligera que comprende un vlCDR1,
vlCDR2 y vlCDR3 de un anticuerpo anti-PVRIG

en donde el anticuerpo anti-PVRIG se selecciona del grupo que consiste en
CHA.7.518.4, CHA.7.518.1, CHA.7.518, CHA.7.524, CHA.7.530,
CHA.7.538_1, CHA.7.538_2, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508,
CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1,
CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528,
CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2,
CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548,
CHA.7.549, CHA.7.550, CHA.7.538.1.2, CPA.7.021, CPA.7.001, CPA.7.003,
CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011,
CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018,
CPA.7.019, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034,
CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049 y
CPA.7.050 CHA.7.518; y

d) una segunda porción de unión a antígeno que comprende:

iii. un segundo dominio variable de cadena pesada que comprende un vhCDR1,
vhCDR2 y vhCDR3 de un anticuerpo anti-TIGIT; y

iv. un segundo dominio variable de cadena ligera que comprende un vlCDR1,
vlCDR2 y vlCDR3 de un anticuerpo anti-TIGIT;

en donde el anticuerpo anti-TIGIT se selecciona del grupo que consiste en
CPA.9.086, CHA.9.547.18, CPA.9.018, CPA.9.027, CPA.9.049, CPA.9.057,
CPA.9.059, CPA.9.083, CPA.9.086, CPA.9.089, CPA.9.093, CPA.9.101,
CPA.9.103, CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5,
CHA.9.536.6, CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3,
CHA.9.560.4, CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8,
CHA.9.546.1, CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4,
CHA.9.547.6, CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13,
CHA.9.541.1, CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6,
CHA.9.541.7 y CHA.9.541.8.

5. El anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de la reivindicación 4, en donde la primera
porción de unión a antígeno comprende:

- iii. una primera cadena pesada que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3; y
- iv. una primera cadena ligera que comprende VL-CL, en donde CL es el dominio constante de un anticuerpo kappa o lambda.

- 5 6. El anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de la reivindicación 5, en donde el primer CH3 de cadena pesada comprende las sustituciones de aminoácidos S354C, E356D, M358L y T366W.
7. El anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de la reivindicación 5, en donde CL es kappa.
- 10 8. El anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de la reivindicación 4, en donde la segunda porción de unión a antígeno comprende:
 - iii. una segunda cadena pesada que comprende HC-CL-bisagra-CH2-CH3, en donde CL es kappa o lambda; y
 - 15 iv. una segunda cadena ligera que comprende VL-CH1.
9. El anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de la reivindicación 8, en donde el segundo CH3 de cadena pesada comprende las sustituciones de aminoácidos Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A y Y407V.
- 20 10. El anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de la reivindicación 8, en donde CL es lambda.
11. El anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de la reivindicación 8, en donde CL es kappa.
- 25 12. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:
 - e) una primera porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión a antígeno anti-PVRIG; y
 - f) una segunda porción de unión a antígeno anti-TIGIT que comprende:
 - 30 iii. una segunda región variable de cadena pesada que comprende CPA.9.086 VH (EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAV ISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLP LHYYGMDVWGQGTTVTVSS; SEQ ID NO: 1634); y
 - iv. una segunda región variable de cadena ligera que comprende CPA.9.086 VL (QSALTQPRASGNPGQRTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYS QNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLG GGTQLAVL; SEQ ID NO:1639).
- 35 13. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:
 - g) una primera porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión a antígeno anti-PVRIG; y
 - 40 h) una segunda porción de unión a antígeno anti-TIGIT que comprende:

- iii. una segunda región variable de cadena pesada que comprende CPA.9.547.18 VH

(EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVAT
ISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLL
SYIAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO: 1664); y

- iv. una segunda región variable de cadena ligera que comprende CPA.9.547.18 VL

(DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMALWLSWYQQKPGKAPKLLIYKAS
KSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQOGQSYPTFGQGGTK
LEIK; SEQ ID NO:1668).

14. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:

- c) una primera porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión de anti-PVRIG que comprende:

i. una primera región variable de cadena pesada que comprende CHA.7.518.1 (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMG
YIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDK
TARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO:1539); y

ii. una primera cadena ligera que comprende CHA.7.518.1 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEAT
NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGGTK
LEIK; SEQ ID NO:1544); y

- d) una segunda porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión a antígeno de anti-TIGIT.

15. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:

- c) una primera porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión de anti-PVRIG que comprende:

i. una primera región variable de cadena pesada que comprende CHA.7.518.4 VH (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMG
YIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDK
TARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO: 3179); y

ii. una primera cadena ligera que comprende CHA.7.518.4 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEAT
NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGGTK
LEIK; SEQ ID NO:3180); y

- d) una segunda porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión a antígeno de anti-TIGIT.

16. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:

- c) una primera porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión de anti-PVRIG que comprende:

i. una primera región variable de cadena pesada que comprende CHA.7.518.1 (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMG YIIPYIGGSGYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDK TARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO:1539); y

ii. una primera región variable de cadena ligera que comprende CHA.7.518.1 (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEAT NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGGTK LEIK; SEQ ID NO:1544); y

- d) una segunda porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión de anti-TIGIT que comprende

i. una primera región variable de cadena pesada que comprende CPA.9.086 VH (EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAV ISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLP LHYYGMDVWGQGTTVTVSS; SEQ ID NO: 1634); y

ii. una primera región variable de cadena ligera que comprende CPA.9.086 VL (QSALTQPRASGNPGQRTVISCSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYS QNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLG GGTQLAVL; SEQ ID NO: 1639).

17. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:

- c) una primera porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión de anti-PVRIG que comprende:

i. una primera región variable de cadena pesada que comprende CHA.7.518.4 VH (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMG YIIPYIGGSGYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDK TARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO: 3179); y

ii. una primera cadena ligera que comprende CHA.7.518.4 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEAT NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGGTK LEIK; SEQ ID NO:3180); y

- d) una segunda porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión de anti-TIGIT que comprende:

i. una primera región variable de cadena pesada que comprende CPA.9.086 VH (EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAV ISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLP LHYYGMDVWGQGTTVTVSS; SEQ ID NO: 1634); y

ii. una primera región variable de cadena ligera que comprende CPA.9.086 VL (QSALTQPRASGNPGQRTVISCSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYS

QNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLG
GGTQLAVL; SEQ ID NO:1639).

18. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:

- 5 c) una primera porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión de anti-PVRIG que comprende:
- i. una primera región variable de cadena pesada que comprende CHA.7.518.1 (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMG YIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDK
10 TARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO:1539); y
- ii. una primera región variable de cadena ligera que comprende CHA.7.518.1 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEAT NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGGTK
15 LEIK; SEQ ID NO: 1544); y
- d) una segunda porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión de anti-TIGIT que comprende:
- i. una primera región variable de cadena pesada que comprende CHA.9.547.18 HC (EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVAT
20 ISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLL
SYAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO: 1664); y
- ii. una primera región variable de cadena ligera que comprende CHA.9.547.18 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWSWYQQKPGKAPKLLIYKAS
25 KSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQGGQSYPTFGQGGTK
LEIK; SEQ ID NO: 1668).

19. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:

- c) una primera porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión de anti-PVRIG que comprende:
- 30 i. una primera región variable de cadena pesada que comprende CHA.7.518.4 VH (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMG YIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDK
TARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID NO: 3179); y
- 35 ii. una primera cadena ligera que comprende CHA.7.518.4 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEAT NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGGTK
LEIK; SEQ ID NO:3180); y
- d) una segunda porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión de
40 anti-TIGIT que comprende:

- i. una primera región variable de cadena pesada que comprende CHA.9.547.18 HC

(EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVAT
ISGSGKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLL
SYIAMDYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 1664); y

- ii. una primera región variable de cadena ligera que comprende CHA.9.547.18 VL
(DIQMTQSPSSLSASVGDRITTCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKAS
KSHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTK
LEIK; SEQ ID NO: 1668).

20. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19 y 37-38, en donde dicho anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT es un anticuerpo humanizado.

21. Una composición que comprende un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

22. Una composición de ácido nucleico que comprende:

- e) un primer ácido nucleico que codifica un primer dominio variable de cadena pesada o cadena pesada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20;
- f) un segundo ácido nucleico que codifica un primer dominio variable de cadena ligera o cadena ligera de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20;
- g) un tercer ácido nucleico que codifica un segundo dominio variable de cadena pesada o cadena pesada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20; y
- h) un cuarto ácido nucleico que codifica un segundo dominio variable de cadena ligera o cadena ligera de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

23. Una composición de vector de expresión que comprende:

- e) un primer vector de expresión que comprende el primer ácido nucleico de la reivindicación 22;
- f) un segundo vector de expresión que comprende el segundo ácido nucleico de la reivindicación 22;
- g) un tercer vector de expresión que comprende el tercer ácido nucleico de la reivindicación 22; y
- h) un cuarto vector de expresión que comprende el cuarto ácido nucleico de la reivindicación 22.

24. Una composición de vector de expresión que comprende:

- c) un primer vector de expresión que comprende el primer y segundo ácidos nucleicos de la reivindicación 22; y

- d) un segundo vector de expresión que comprende el tercer y cuarto ácidos nucleicos de la reivindicación 22.
- 5 25. Una célula huésped que comprende la composición de vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 23 o la reivindicación 24.
26. Un método para preparar un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:
- c) cultivar la célula huésped de la reivindicación 25 en condiciones en donde se expresa el anticuerpo; y
- 10 d) recuperar el anticuerpo.
27. Un método para activar linfocitos T de un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde se activa un subconjunto de los linfocitos T del paciente.
- 15 28. Un método para activar linfocitos T citotóxicos (CTL) de un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde se activa un subconjunto de los CTL del paciente.
- 20 29. Un método de activación de células NK de un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde se activa un subconjunto de células NK del paciente.
- 25 30. Un método para activar linfocitos T $\gamma\delta$ de un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde se activa un subconjunto de los linfocitos T $\gamma\delta$ del paciente.
- 30 31. Un método para activar linfocitos Th1 de un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde se activa un subconjunto de los linfocitos Th1 del paciente.
32. Un método para disminuir o eliminar el número de células y/o la actividad de al menos uno de los linfocitos T reguladores (Treg) en un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.
- 35 33. Un método para aumentar la producción de interferón- γ y/o la secreción de citocinas proinflamatorias en un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.
- 40 34. Un método para tratar el cáncer en un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG/anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

35. El método de la reivindicación 34, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de hígado (HCC), cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de páncreas, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer de testículo, cáncer urotelial, cáncer de pulmón (de pulmón de células pequeñas, de pulmón de células no pequeñas), melanoma, cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células escamosas y basales), glioma, cáncer de riñón (RCC), linfoma (NHL o HL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (T-ALL), linfoma difuso de linfocitos B grandes, tumores de células germinales de testículo, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de células de Merkel, cáncer con alta MSI, tumores mutantes KRAS, leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos y síndromes mielodisplásicos (MDS).
36. El método de la reivindicación 35, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama triple negativo, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón (de pulmón de células pequeñas, de pulmón de células no pequeñas), cáncer de células de Merkel, cáncer con alta MSI, tumores mutantes KRAS, leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos, mieloma y síndromes mielodisplásicos (MDS).
37. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:
- c) una primera porción de unión a antígeno que comprende una porción de unión a antígeno anti-PVRIG que comprende:
 - i. un primer dominio variable de cadena pesada que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3 de un anticuerpo anti-PVRIG; y
 - ii. un primer dominio variable de cadena ligera que comprende un vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3 de un anticuerpo anti-PVRIG;
 en donde la porción de unión a antígeno anti-PVRIG se selecciona del grupo que consiste en CPA.7.021, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049, CPA.7.050, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550, CHA.7.518.1; CHA.7.538.1.2 y CHA.7.518.4; y
 - d) una segunda porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión a antígeno de anti-TIGIT, en donde el dominio de unión a antígeno de anti-TIGIT es

de un anticuerpo como se proporciona en las Figuras 24 y 41, y en particular en las Figuras 24A-24EE.

38. Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:

- 5 c) una primera porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión a antígeno anti-PVRIG en donde el dominio de unión a antígeno anti-PVRIG es de un anticuerpo como se proporciona en la Figura 35; y
- d) una segunda porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión a antígeno de anti-TIGIT que comprende:
- 10 iii. un segundo dominio variable de cadena pesada que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3 de un anticuerpo anti-TIGIT; y
- iv. un segundo dominio variable de cadena ligera que comprende un vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3 de un anticuerpo anti-TIGIT;
- 15 en donde el dominio de unión a antígeno anti-TIGIT se selecciona del grupo que consiste en CPA.9.018, CPA.9.027, CPA.9.049, CPA.9.057, CPA.9.059, CPA.9.083, CPA.9.086, CPA.9.089, CPA.9.093, CPA.9.101, CPA.9.103, CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5, CHA.9.536.6, CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3, CHA.9.560.4, CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8, CHA.9.546.1, CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4, CHA.9.547.6, CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13, CHA.9.541.1, CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6, CHA.9.541.7, CHA.9.541.8 y CHA.9.547.18.

25 39. Un anticuerpo anti-PVRIG que comprende:

- i) un dominio variable de cadena pesada o cadena pesada que comprende el vhCDR1, vhCDR2, y vhCDR3 de la secuencia siguiente:

30 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQG
RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID
NO:3179) ,

y

- ii) un dominio variable de cadena ligera o cadena ligera que comprende el vlCDR1, vlCDR2, vlCDR3 de la secuencia siguiente:

35 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:3180) .

40. Un anticuerpo anti-TIGIT que comprende:

- i) un dominio variable de cadena pesada o cadena pesada que comprende el vhCDR1, vhCDR2, y vhCDR3 de la secuencia siguiente:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSGKQYYADSVKG
RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID
NO:1664) ,

y

- 5 ii) un dominio variable de cadena ligera o cadena ligera que comprende el vICDR1, vICDR2, y vICDR3 de la secuencia siguiente:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:1668) .

- 10 41. El anticuerpo anti-PVRIG de la reivindicación 38 que comprende:

c) una cadena pesada que comprende CHA.7.518.4 VH
(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPY
IGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDKTARNAMDY
WGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSG
15 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDRVES
KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS
SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP CQDEL TKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
20 SLSPGK; SEQ ID NO:3175); y

d) una cadena ligera que comprende CHA.7.518.4 VL
(DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAE
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
25 SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC; SEQ ID
NO:3362).

42. Una composición que comprende un anticuerpo anti-PVRIG de acuerdo con la reivindicación 38 o la reivindicación 40.

43. Una composición de ácido nucleico que comprende:

- i) un primer ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena pesada o cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 38 o la reivindicación 40; y
ii) un segundo ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena ligera o cadena ligera de acuerdo con la reivindicación 38 o la reivindicación 40.

44. Una composición que comprende un anticuerpo anti-TIGIT de acuerdo con la reivindicación 39.

45. Una composición de ácido nucleico que comprende:

- i) un primer ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena pesada o cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 38; y

ii) un segundo ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena ligera o cadena ligera de acuerdo con la reivindicación 38.

- 5 46. Una composición de vector de expresión que comprende:
i) un primer vector de expresión que comprende el primer ácido nucleico de la reivindicación 41;
y
ii) un segundo vector de expresión que comprende el segundo ácido nucleico de la reivindicación 41.
- 10 47. Un vector de expresión que comprende:
i) el primer ácido nucleico de la reivindicación 41; y
ii) el segundo ácido nucleico de la reivindicación 41.
- 15 48. Una composición de vector de expresión que comprende:
i) un primer vector de expresión que comprende el primer ácido nucleico de la reivindicación 43;
y
ii) un segundo vector de expresión que comprende el segundo ácido nucleico de la reivindicación 43.
- 20 49. Un vector de expresión que comprende:
i) el primer ácido nucleico de la reivindicación 43; y
ii) el segundo ácido nucleico de la reivindicación 43.
- 25 50. Una célula huésped que comprende la composición de vector de expresión o vector de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 47.
- 30 51. Un método para preparar un anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT que comprende:
i) cultivar la célula huésped de la reivindicación 48 en condiciones en donde se expresa el anticuerpo; y
ii) recuperar el anticuerpo.
- 35 52. Un método para activar linfocitos T de un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en donde se activa un subconjunto de los linfocitos T del paciente.
53. Un método para activar linfocitos T citotóxicos (CTL) de un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en donde se activa un subconjunto de los CTL del paciente.

54. Un método para activar células NK de un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en donde se activa un subconjunto de células NK del paciente.
- 5 55. Un método para activar linfocitos T $\gamma\delta$ de un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en donde se activa un subconjunto de los linfocitos T $\gamma\delta$ del paciente.
56. Un método para activar linfocitos Th1 de un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en donde se activa un subconjunto de los linfocitos Th1 del paciente.
10
57. Un método para disminuir o eliminar el número de células y/o la actividad de al menos uno de los linfocitos T reguladores (Treg) en un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40.
15
58. Un método para aumentar la producción de interferón- γ y/o la secreción de citocinas proinflamatorias en un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40.
20
59. Un método para tratar el cáncer en un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40.
60. El método de la reivindicación 58, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de hígado (HCC), cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de páncreas, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer de testículo, cáncer urotelial, cáncer de pulmón (de pulmón de células pequeñas, de pulmón de células no pequeñas), melanoma, cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células escamosas y basales), glioma, cáncer de riñón (RCC), linfoma (NHL o HL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (T-ALL), linfoma difuso de linfocitos B grandes, tumores de células germinales de testículo, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de células de Merkel, cáncer con alta MSI, tumores mutantes KRAS, leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos, mieloma y síndromes mielodisplásicos (MDS).
25
30
35
61. El método de la reivindicación 58, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama triple negativo, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón (de pulmón de células pequeñas, de pulmón de células no pequeñas), cáncer de células de Merkel, cáncer con alta MSI, tumores mutantes KRAS, leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos, mieloma y síndromes mielodisplásicos (MDS).
40

62. Un método para tratar el cáncer en un paciente que comprende administrar una terapia combinada que comprende un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.
- 5 63. Un método para tratar el cáncer en un paciente que comprende administrar una terapia combinada que comprende un anticuerpo anti-PVRIG de la reivindicación 38 y un anticuerpo anti-PD-1.
- 10 64. Un método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde el anticuerpo anti-PD-1 es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en pembrolizumab y nivolumab.
- 15 65. Un método para tratar el cáncer en un paciente que comprende administrar una terapia combinada que comprende un anticuerpo anti-TIGIT de la reivindicación 39 y un anticuerpo anti-PD-1.
- 20 66. Un método de acuerdo con la reivindicación 64, en donde el anticuerpo anti-PD-1 es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en pembrolizumab y nivolumab.
- 25 67. Un método para tratar el cáncer en un paciente que comprende administrar una terapia combinada que comprende un anticuerpo anti-TIGIT de la reivindicación 39 y un anticuerpo anti-PVRIG de la reivindicación 38.
- 30 68. Un método para tratar el cáncer en un paciente que comprende administrar una terapia combinada triple que comprende un anticuerpo anti-TIGIT de la reivindicación 39, un anticuerpo anti-PVRIG y un anticuerpo anti-PD-1.
- 35 69. Un método para tratar el cáncer en un paciente que comprende administrar una terapia combinada triple que comprende un anticuerpo anti-TIGIT, un anticuerpo anti-PVRIG de la reivindicación 38 y un anticuerpo anti-PD-1.
- 40 70. Un método para tratar el cáncer en un paciente que comprende administrar una terapia combinada triple que comprende un anticuerpo anti-TIGIT de la reivindicación 39, un anticuerpo anti-PVRIG de la reivindicación 38 y un anticuerpo anti-PD-1.
71. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 64 a 69, en donde el anticuerpo anti-PD-1 es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en pembrolizumab y nivolumab.
72. Un método para activar los linfocitos T de un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en donde se activa un subconjunto de los linfocitos T del paciente.

73. Un método de activación de linfocitos T citotóxicos (CTL) de un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en donde se activa un subconjunto de los CTL del paciente.
- 5 74. Un método de activación de linfocitos T $\gamma\delta$ de un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en donde se activa un subconjunto de los linfocitos T $\gamma\delta$ del paciente.
- 10 75. Un método de activación de linfocitos Th1 de un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en donde se activa un subconjunto de los linfocitos Th1 del paciente.
- 15 76. Un método para disminuir o eliminar el número de células y/o la actividad de al menos uno de los linfocitos T reguladores (Treg) en un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40.
- 20 77. Un método para aumentar la producción de interferón- γ y/o la secreción de citocinas proinflamatorias en un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40.
- 25 78. Un método para tratar el cáncer en un paciente que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-PVRIG o anti-TIGIT de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40.
- 30 79. El método de la reivindicación 77, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de hígado (HCC), cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de páncreas, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer de testículo, cáncer urotelial, cáncer de pulmón (de pulmón de células pequeñas, de pulmón de células no pequeñas), melanoma, cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células escamosas y basales), glioma, cáncer de riñón (RCC), linfoma (NHL o HL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (T-ALL), linfoma difuso de linfocitos B grandes, tumores de células germinales de testículo, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de células de Merkel, cáncer con alta MSI, tumores mutantes KRAS, leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos, mieloma y síndromes mielodisplásicos (MDS).
- 35 80. El método de la reivindicación 77, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama triple negativo, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón (de pulmón de células pequeñas, de pulmón de células no pequeñas), cáncer de células de Merkel, cáncer con alta MSI, tumores mutantes KRAS, leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos, mieloma y síndromes mielodisplásicos (MDS).
- 40