

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un dominio de fijación a antígeno que se fija al TIGIT humana (SEQ ID NO:97) que comprende:
 - a) un dominio pesado variable que comprende la SEQ ID NO:160; y
 - b) un dominio liviano variable que comprende la SEQ ID NO:165.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en el dominio de fijación a antígeno es un anticuerpo que comprende:
 - a) una cadena pesada que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3, en donde dicho VH comprende la SEQ ID NO:160; y
 - b) una cadena liviana que comprende VL-VC, en donde dicho VL comprende la SEQ ID NO:165 y VC es ya sea kappa o lambda.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la secuencia de dicha CH1-bisagra-CH2-CH3 se selecciona de IgG1, IgG2 e IgG4 humanas, y sus variantes.
4. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en donde dicha cadena pesada tiene la SEQ ID NO:164 y dicha cadena liviana tiene la SEQ ID NO:169.
5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, que comprende además un segundo anticuerpo que se fija a una proteína receptora del punto de control humano seleccionado del grupo que consiste en PD-1 humana, PVRIG humana, PD-L1 humana, LAG-3 humana, TIM-3 humana, CTLA-4 humana, DNAM1 humana, BTLA humana, ICOS humana, 4-1bb humana, GITR humana, OX40 humana, CD96 humana, B7-H4 humana, B7-H3 humana, VISTA humana, CD27 humana, CD40 humana y CD137 humana.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho segundo anticuerpo se une a PVRIG humana.

7. composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho segundo anticuerpo comprende un dominio de fijación a antígeno que comprende un dominio pesado variable que comprende la SEQ ID NO:5 y un dominio liviano variable que comprende la SEQ ID NO:10.

8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la cadena pesada de dicho segundo anticuerpo se une a PVRIG humana y tiene la SEQ ID NO:9 y la cadena liviana de dicho segundo anticuerpo tiene la SEQ ID NO:14.

9. Una composición de ácido nucleico que comprende:

- a) un primer ácido nucleico que codifica un dominio pesado variable que comprende la SEQ ID NO:160; y
- b) un segundo ácido nucleico que codifica un dominio liviano variable que comprende la SEQ ID NO:165.

10. Una composición de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho primer ácido nucleico codifica una cadena pesada que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3, en donde dicho VH comprende la SEQ ID NO:160; y dicho segundo ácido nucleico codifica una cadena liviana que comprende VL-VC, en donde dicho VL comprende la SEQ ID NO:165 y VC es el dominio lambda.

11. Una composición de vector de expresión que comprende un primer vector de expresión que comprende dicho primer ácido nucleico de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10 y un segundo vector de expresión que comprende dicho segundo ácido nucleico de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, respectivamente.

12. Una composición de vector de expresión que comprende un vector de expresión que comprende dicho primer ácido nucleico de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10 y dicho segundo ácido nucleico de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, respectivamente.

13. Una célula huésped que comprende dicha composición de vector de expresión de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12.

14. Un método para hacer un anticuerpo anti-TIGIT que comprende:
a) cultivar dicha célula huésped de acuerdo con la reivindicación 13 en condiciones en donde se expresa dicho anticuerpo; y
b) recuperar dicho anticuerpo.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicho segundo anticuerpo comprende un dominio de unión al antígeno que comprende un dominio pesado variable que comprende la SEQ ID NO:15 y un dominio ligero variable que comprende la SEQ ID NO:20.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la cadena pesada de dicho segundo anticuerpo tiene la SEQ ID NO:19 y la cadena ligera de dicho segundo anticuerpo tiene la SEQ ID NO:24.

17. Una composición que comprende un anticuerpo que se une a TIGIT humana que comprende
un dominio pesado variable que tiene la SEQ ID NO:150 y un dominio ligero variable que tiene la SEQ ID NO:155, o
un dominio pesado variable que tiene la SEQ ID NO:560 y un dominio ligero variable que tiene la SEQ ID NO:565.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, en la que el anticuerpo comprende
una cadena pesada que tiene la SEQ ID NO:154 y una cadena ligera que tiene la SEQ ID NO:159, o

una cadena pesada que tiene la SEQ ID NO:564 y una cadena ligera que tiene la SEQ ID NO:569.

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende además un segundo anticuerpo que se une a una proteína receptora de punto de control humano.

20. La composición de acuerdo con la reivindicación 19, en la que dicho segundo anticuerpo se une a PD-1 humana.

21. La composición de acuerdo con la reivindicación 19, en la que dicho segundo anticuerpo se une a PVRIG humana.

22. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la que dicho segundo anticuerpo comprende un dominio de unión al antígeno que comprende un dominio pesado variable que comprende la SEQ ID NO:5 y un dominio ligero variable que comprende la SEQ ID NO:10.

23. La composición de acuerdo con la reivindicación 22, en la que la cadena pesada de dicho segundo anticuerpo tiene la SEQ ID NO:9 y la cadena ligera de dicho segundo anticuerpo tiene la SEQ ID NO:14.

24. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la que dicho segundo anticuerpo comprende un dominio de unión a antígeno que comprende un dominio pesado variable que comprende la SEQ ID NO:15 y un dominio ligero variable que comprende la SEQ ID NO:20.

25. La composición de acuerdo con la reivindicación 24, en la que la cadena pesada de dicho segundo anticuerpo tiene la SEQ ID NO:19 y la cadena ligera de dicho segundo anticuerpo tiene la SEQ ID NO:24.

26. Un anticuerpo anti-TIGIT que comprende
vhCDR1 de la SEQ ID NO:161,

vhCDR2 de la SEQ ID NO:162,
vhCDR3 de la SEQ ID NO:163,
vlCDR1 de la SEQ ID NO:166,
vlCDR2 de la SEQ ID NO:167, y
vlCDR3 de la SEQ ID NO:168.

27. Un anticuerpo anti-TIGIT que comprende

vhCDR1 de la SEQ ID NO:151,
vhCDR2 de la SEQ ID NO:152,
vhCDR3 de la SEQ ID NO:153,
vlCDR1 de la SEQ ID NO:156,
vlCDR2 de la SEQ ID NO:157, y
vlCDR3 de la SEQ ID NO:158.

28. Un anticuerpo anti-TIGIT que comprende

vhCDR1 de la SEQ ID NO:561,
vhCDR2 de la SEQ ID NO:562,
vhCDR3 de la SEQ ID NO:563,
vlCDR1 de la SEQ ID NO:566,
vlCDR2 de la SEQ ID NO:567, y
vlCDR3 de la SEQ ID NO:568.

29. Una composición que comprende un anticuerpo anti-PVRIG, donde dicho anticuerpo comprende:

- i) una cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:9, y
- ii) una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:14.

30. Una composición que comprende un anticuerpo anti-PVRIG, en donde dicho anticuerpo comprende:

- i) una cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:19, y
- ii) una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:24.

31. Una composición de acuerdo con la reivindicación 26.

32. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicho segundo anticuerpo comprende:

- i) un vhCDR1 de la SEQ ID NO:6;
- ii) un vhCDR2 de la SEQ ID NO:7;
- iii) un vhCDR3 de la SEQ ID NO:8;
- iv) un vlCDR1 de la SEQ ID NO:11;
- v) un vlCDR2 de la SEQ ID NO:12; y
- vi) un vlCDR3 de la SEQ ID NO:13.

33. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicho segundo anticuerpo comprende:

- i) un vhCDR1 de la SEQ ID NO:16;
- ii) un vhCDR2 de la SEQ ID NO:17;
- iii) un vhCDR3 de la SEQ ID NO:18;
- iv) un vlCDR1 de la SEQ ID NO:21;
- v) un vlCDR2 de la SEQ ID NO:22; y
- vi) un vlCDR3 de la SEQ ID NO:23.

34. Una composición que comprende el anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 27.

35. La composición de acuerdo con la reivindicación 22 o 30, en la que el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en pembrolizumab y nivolumab.

36. La composición de acuerdo con la reivindicación 22 o 30, en la que el anticuerpo anti-CTLA-4 se selecciona del grupo que consiste en ipilimumab y tremelimumab.

37. La composición de acuerdo con la reivindicación 22 o 30, en la que el anticuerpo anti-PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en atezolizumab, avelumab o durvalumab.

38. Un anticuerpo biespecífico que se une a una primera y una segunda diana, en la que la primera diana es TIGIT humana y el anticuerpo comprende:

- i) un vhCDR1 que comprende la SEQ ID NO:161;
- ii) un vhCDR2 que comprende la SEQ ID NO:162;
- iii) un vhCDR3 que comprende la SEQ ID NO:163;
- iv) un vlCDR1 que comprende la SEQ ID NO:166;
- v) un vlCDR2 que comprende la SEQ ID NO:167; y
- vi) un vlCDR3 que comprende la SEQ ID NO:168.

39. Un anticuerpo biespecífico que se une a un primer y segundo blanco, donde el primer blanco es TIGIT humana y el anticuerpo comprende:

- i) un vhCDR1 que comprende la SEQ ID NO:151;
- ii) un vhCDR2 que comprende la SEQ ID NO:152;
- iii) un vhCDR3 que comprende la SEQ ID NO:153;
- iv) un vlCDR1 que comprende la SEQ ID NO:156;
- v) un vlCDR2 que comprende la SEQ ID NO:157; y
- vi) un vlCDR3 que comprende la SEQ ID NO:158.

40. La composición de acuerdo con la reivindicación 19, en la que la proteína receptora del punto de control humano se selecciona del grupo que consiste en PD-1 humana, PVRIG humana, PD-L1 humana, LAG-3 humana, TIM-3 humana, CTLA-4 humana, DNAM1 humana, BTLA humana, ICOS humana, 4-1bb humana, GITR humana, OX40 humana, CD96 humana, B7-H4 humana, B7-H3 humana, VISTA humana, CD27 humana, CD40 humana y CD137 humana.

41. Una composición que comprende el anticuerpo anti-TIGIT de acuerdo con la reivindicación 26, 27 o 28, en la que la composición comprende además otro anticuerpo receptor de punto de control.

42. La composición de acuerdo con la reivindicación 68, en la que el otro anticuerpo receptor de punto de control se selecciona del grupo que consiste

en anticuerpos anti-PVRIG, anticuerpos anti PD-1, anticuerpos anti-CTLA-4, anticuerpos anti-PD-L1, anti-LAG-3 anticuerpos, anticuerpos anti-TIM-3, anticuerpos anti-BTLA, anticuerpos anti-DNAM1, anticuerpos anti-ICOS, anticuerpos anti-4-1bb, anticuerpos anti-GITR, anticuerpos anti-OX40, anticuerpos anti-CD96, anticuerpos anti-B7-H4, anticuerpos anti-B7-H3, anticuerpos anti-VISTA, anticuerpos anti-CD27, anticuerpos anti-CD40 y anticuerpos anti-CD137.

43. La composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 41 y 42, en la que el otro anticuerpo receptor de punto de control es un anticuerpo anti-PVRIG.

44. La composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 42 y 43, en la que el anticuerpo anti-PVRIG comprende

un dominio VH que tiene la SEQ ID NO:5 y un dominio VL que tiene la SEQ ID NO: 10, o

un dominio VH que tiene la SEQ ID NO:15 y un dominio VL que tiene la SEQ ID NO: 20.

45. La composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 42 a 44, en la que el anticuerpo anti-PVRIG comprende

una cadena que tiene la SEQ ID NO:9 y una cadena ligera que tiene la SEQ ID NO:14, o

una cadena pesada que tiene la SEQ ID NO:19 y una cadena ligera que tiene la SEQ ID NO:24.

46. La composición de acuerdo con la reivindicación 42, en la que el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab o nivolumab.

47. La composición de acuerdo con la reivindicación 42, en la que el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab o tremelimumab.

48. La composición de acuerdo con la reivindicación 42, en la que el anticuerpo anti-PD-L1 es atezolizumab, avelumab o durvalumab.

49. La composición de acuerdo con la reivindicación 42, en la que el anticuerpo anti LAG-3 es BMS-986016, GSK2831781, clon 2202 de Merck, clon 11C9 de Merck o clon 4A10 de Merck.

50. La composición de acuerdo con la reivindicación 42, en la que el anticuerpo anti-TIM-3 es TSR-022.

51. La composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 40 a 50, en la que el anticuerpo anti-TIGIT y el otro anticuerpo receptor de punto de control actúan de forma aditiva.

52. La composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 40 a 51, en la que el anticuerpo anti-TIGIT y el otro anticuerpo receptor de punto de control actúan de forma sinérgica.