

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Una proteína de unión a antígeno aislada (ABP) que se une específicamente a un epítipo de TIGIT humano (hTIGIT; SEQ ID NO: 1) y es capaz de al menos una de los siguientes: a) bloquear la unión de MAB7, MAB9, MAB10, MAB11 y MAB12 a TIGIT humano; b) bloquear la unión de TIGIT humano a CD 155; y c) unirse específicamente a los residuos de hTIGIT H76, 177, S78, y P79.
2. La ABP de la Reivindicación 1, en donde la ABP es capaz de al menos uno de los siguientes: a) inhibir la unión de hTIGIT a CD1 12; b) aumentar la función de la célula efectora T; c) aumentar la función de una célula asesina natural (NK); d) disminuir el número de células T reguladoras en los tejidos o en circulación; e) suprimir una célula T reguladora o una actividad de células T reguladoras; f) inhibir la asociación de TIGIT y CD226; y g) no se une específicamente a Nectina-4 (también conocido como receptor tipo 4 de poliovirus, PVRL4).
3. La ABP de la Reivindicación 1, en donde la ABP se une específicamente a uno o más residuos de hTIGIT adicionales del grupo que consiste en T55, Q56, N58, L65, I68, N70, D72, L73, H111, T117, S129 y S130.
4. La ABP de la Reivindicación 1, en donde la ABP se une específicamente a T55, Q56, L65, D72, L73, H76, I77, S78, P79, y H111.
5. La ABP de la Reivindicación 1, en donde la ABP no se une específicamente a los residuos de hTIGIT Q61, Q62, D63, Q64, Y113, o P114.
6. La ABP de la Reivindicación 1, en donde la ABP es MAB7, MAB9, MAB10, MAB11, o MAB12.
7. Una proteína de unión a antígeno aislada (ABP) que se une específicamente a un epítipo de TIGIT humano (hTIGIT; SEQ ID NO: 1) y es capaz de al menos uno de los siguientes: a) bloquear la unión de MAB1, MAB2, MAB3, MAB4 y MAB5 a TIGIT humano; b) bloquear la unión de TIGIT humano a CD155; y c) unirse específicamente a los residuos de hTIGIT Q56 y I77.
8. La ABP de la Reivindicación 7, en donde la ABP es capaz de al menos uno de los siguientes: a) inhibir la unión de hTIGIT a CD112; b) aumentar la función de la célula efectora T; c) aumentar la función de una célula asesina natural (NK); d) disminuir el número de células T reguladoras en los tejidos o en circulación; e) suprimir una célula T reguladora

o una actividad de células T reguladoras; f) inhibir la asociación de TIGIT y CD226; y g) no se une específicamente a Nectina-4 (también conocido como receptor tipo 4 de poliovirus, PVRL4).

9. La ABP de la Reivindicación 7 o Reivindicación 8, en donde ABP no se une específicamente a los residuos hTIGIT I68, L73, H76, S78 y P79.

10. Una proteína de unión a antígeno aislada (ABP) que se une específicamente a un epítipo de TIGIT humano (hTIGIT; SEQ ID NO: 1) y es capaz de al menos uno de los siguientes: a) bloquear la unión de MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17 y MAB18 a TIGIT humano; b) bloquear la unión de TIGIT humano a CD155; y c) unirse específicamente a los residuos de hTIGIT Q56, I68, L73, H76 y I77.

11. La ABP de la Reivindicación 10, en donde la ABP es capaz de al menos uno de los siguientes: a) inhibir la unión de hTIGIT a CD112; b) aumentar la función de la célula efectora T; c) aumentar la función de una célula asesina natural (NK); d) disminuir el número de células T reguladoras en los tejidos o en circulación; e) suprimir una célula T reguladora o una actividad de células T reguladoras; f) inhibir la asociación de TIGIT y CD226; y g) no se une específicamente a Nectina-4 (también conocido como receptor tipo 4 de poliovirus, PVRL4).

12. La ABP de la Reivindicación 10 o Reivindicación 11, en donde la ABP no se une específicamente a los residuos hTIGIT S78.

13. Una proteína de unión a antígeno aislada (ABP) que se une específicamente a un epítipo de TIGIT humano (hTIGIT; SEQ ID NO: 1) y es capaz de al menos uno de los siguientes: a) bloquear la unión de MAB19, MAB20 y MAB21 a TIGIT humano; b) bloquear la unión de TIGIT humano a CD 155; y c) unirse específicamente a los residuos de hTIGIT Q56, I68, L73 y I77.

14. La ABP de la Reivindicación 13, en donde la ABP es capaz de al menos uno de los siguientes: a) inhibir la unión de hTIGIT a CD112; b) aumentar la función de la célula efectora T; c) aumentar la función de una célula asesina natural (NK); d) disminuir el número de células T reguladoras en los tejidos o en circulación; e) suprimir una célula T reguladora o una actividad de células T reguladoras; f) inhibir la asociación de TIGIT y CD226; y g) no se une específicamente a Nectina-4 (también conocido como receptor tipo 4 de poliovirus, PVRL4).

15. La ABP de la Reivindicación 13 o Reivindicación 14, en donde ABP no se une específicamente a los residuos hTIGIT H76, S78, y P79.

16. Un kit que comprende (i) una ABP seleccionada del grupo que consiste en MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20, y MAB21; y uno o más de (ii) un agente inmunoterapéutico adicional que bloquea la señalización de un receptor inhibidor de una célula inmune o un ligando del mismo; y (iii) un agente inmunoterapéutico adicional que modula la señalización del receptor coestimulador; o un ácido nucleico que codifica dicho agente.
17. El kit de la Reivindicación 16, en donde el receptor inhibidor o ligando del mismo se selecciona de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, Tim-3, neuritina, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, KIR y sus combinaciones.
18. El kit de la Reivindicación 16, en donde el receptor coestimulador es CD3, GITR, OX40, ICOS, LAG-2, CD27, CD28, CD40 o 4-1BB.
19. El kit de cualquiera de las Reivindicaciones 16 a 18, que comprende además un inserto de empaque que indica que el kit puede usarse para tratar un cáncer, y el cáncer se selecciona de un tumor sólido y un tumor hematológico.
20. El kit de la Reivindicación 19, en donde el cáncer es un tumor sólido.
21. El kit de cualquiera de las Reivindicaciones 16 a 20, en donde el agente inmunoterapéutico adicional es un anticuerpo contra Tim-3, 4-1BB, GITR, PD-1 o PD-L1, o es OX40.
22. El kit de la Reivindicación 16, en donde el agente inmunoterapéutico adicional es MAB22.
23. El kit de la Reivindicación 16, en donde el agente inmunoterapéutico adicional es MAB23.
24. El kit de la Reivindicación 22 o 23, en donde la ABP es MAB 10.
25. El kit de la Reivindicación 22 o 23, en donde la ABP es MAB2.
26. El kit de la Reivindicación 22 o 23, en donde la ABP es MAB 15.
27. El kit de la Reivindicación 22 o 23, en donde la ABP es MAB21.
28. El kit de cualquiera de las Reivindicaciones 16 a 27, en donde la ABP y el agente inmunoterapéutico tienen un efecto aditivo sobre la activación inmune.

29. El kit de cualquiera de las Reivindicaciones 16 a 27, en donde la ABP y el agente inmunoterapéutico tienen un efecto sinérgico sobre la activación inmune.
30. El kit de la Reivindicación 28 o la Reivindicación 29, en donde la determinación de un efecto aditivo o sinérgico sobre la activación inmune se determina utilizando un ensayo de recuperación de CMV.
31. El kit de la Reivindicación 28 o la Reivindicación 29, en donde la determinación de un efecto aditivo o sinérgico sobre la activación inmune se determina usando un ensayo de células tumorales disociadas.
32. El kit de cualquiera de las Reivindicaciones 16 a 31, en donde el agente terapéutico adicional se formula en la misma composición farmacéutica que la ABP.
33. El kit de cualquiera de las Reivindicaciones 16 a 31, en donde el agente terapéutico adicional se formula en una composición farmacéutica diferente de la ABP.
34. El kit de la Reivindicación 21, en donde el agente terapéutico adicional es un anticuerpo anti-PD-1.
35. El kit de la Reivindicación 34, en donde el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab, nivolumab, o una combinación de los mismos.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- se eliminaron las Reivindicaciones 34 a 36;
- en las Reivindicaciones 16 a 33 ahora reclaman un kit, lo anterior encuentra soporte en la página 115 líneas 25 a 27 y de la página 130 línea 25 a la página 131 línea 19 del Capítulo Descriptivo;
- en la nueva Reivindicación 16 se eliminaron las expresiones “*para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita*” y “*administrar al sujeto una cantidad eficaz de*”;
- la Reivindicación 18 reclama un inserto de empaque que contiene indicaciones, lo anterior encuentra soporte en la página 22 líneas 24 a 28 del Capítulo Descriptivo.
- en las Reivindicaciones 28 y 29 se introdujo la expresión “*la ABP y el agente inmunoterapéutico*” para mejorar el entendimiento de las reivindicaciones;
- se agregaron las nuevas Reivindicaciones 34 y 35, las cuales encuentran soporte en las páginas 125 y 126 del Capítulo Descriptivo.