

REIVINDICACIONES

1. Una composición caracterizada porque comprende un dominio de fijación a antígeno que se fija a 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, caracterizada porque 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, caracterizada porque la secuencia de dicha CH1-bisagra-CH2-CH3 se selecciona de IgG1, IgG2 e IgG4 humanas, y las variantes de las mismas.
4. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, caracterizada porque 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, caracterizada porque 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, caracterizada porque dicho segundo anticuerpo se une a PVRIG humana.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque 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. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque 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 caracterizada porque comprende un primer ácido nucleico y un segundo ácido nucleico que codifican el dominio el pesado variable y el dominio liviano variable del anticuerpo de la composición acuerdo con la reivindicación 1.
10. Una composición de vector de expresión caracterizada porque comprende:
 - un primer vector de expresión que comprende un primer ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 9 y
 - un segundo vector de expresión que comprende un segundo ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 9, respectivamente.
11. Una célula huésped caracterizada porque comprende la composición de vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 10.
12. Un método para hacer un anticuerpo anti-TIGIT caracterizada porque comprende:
 - a) cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 11 en condiciones en donde se expresa dicho anticuerpo; y
 - b) recuperar dicho anticuerpo.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque 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.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque 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.

15. Una composición caracterizada porque 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.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada porque 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.

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada porque comprende además un segundo anticuerpo que se une a una proteína receptora de punto de control humano.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada porque dicho segundo anticuerpo se une a PD-1 humana.

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada porque dicho segundo anticuerpo se une a PVRIG humana.

20. La composición de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizada porque 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.

21. La composición de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizada porque 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.

22. La composición de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizada porque 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.

23. La composición de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizada porque 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.

24. Un anticuerpo anti-TIGIT caracterizada porque 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.

25. Un anticuerpo anti-TIGIT caracterizada porque 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

vICDR3 de la SEQ ID NO:158.

26. Un anticuerpo anti-TIGIT caracterizada porque comprende:
vhCDR1 de la SEQ ID NO:561,
vhCDR2 de la SEQ ID NO:562,
vhCDR3 de la SEQ ID NO:563,
vICDR1 de la SEQ ID NO:566,
vICDR2 de la SEQ ID NO:567, y
vICDR3 de la SEQ ID NO:568.
27. Una composición caracterizada porque comprende el anticuerpo anti-TIGIT de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26.
28. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque 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 vICDR1 de la SEQ ID NO:11;
v) un vICDR2 de la SEQ ID NO:12; y
vi) un vICDR3 de la SEQ ID NO:13.
29. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque 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 vICDR1 de la SEQ ID NO:21;
v) un vICDR2 de la SEQ ID NO:22; y
vi) un vICDR3 de la SEQ ID NO:23.

30. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en pembrolizumab y nivolumab.

31. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque el anticuerpo anti-CTLA-4 se selecciona del grupo que consiste en ipilimumab y tremelimumab.

32. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque el anticuerpo anti-PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en atezolizumab, avelumab o durvalumab.

33. Un anticuerpo biespecífico que se une a una primera y una segunda diana, caracterizada porque 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.

34. Un anticuerpo biespecífico que se une a un primer y segundo blanco, caracterizada porque 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.

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

- i) un vhCDR1 que comprende la SEQ ID NO:561;
- ii) un vhCDR2 que comprende la SEQ ID NO:562;
- iii) un vhCDR3 que comprende la SEQ ID NO:563;
- iv) un vlCDR1 que comprende la SEQ ID NO:566;
- v) un vlCDR2 que comprende la SEQ ID NO:567; y
- vi) un vlCDR3 que comprende la SEQ ID NO:568.

36. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada porque 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.

37. Una composición que comprende el anticuerpo anti-TIGIT de acuerdo con la reivindicación 24, 25 o 26, caracterizada porque la composición comprende además otro anticuerpo que se une a una proteína receptora de punto de control.

38. La composición de acuerdo con la reivindicación 37, caracterizada porque el otro anticuerpo que se une a una proteína receptora 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.

39. La composición de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, caracterizada porque el otro anticuerpo receptor de punto de control es un anticuerpo anti-PVRIG.

40. La composición de acuerdo con la reivindicación 38 o 39, caracterizada porque 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.

41. La composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 38 a 40, caracterizada porque 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.

42. La composición de acuerdo con la reivindicación 38, caracterizada porque el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab o nivolumab.

43. La composición de acuerdo con la reivindicación 38, caracterizada porque el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab o tremelimumab.

44. La composición de acuerdo con la reivindicación 38, caracterizada porque el anticuerpo anti-PD-L1 es atezolizumab, avelumab o durvalumab.

45. La composición de acuerdo con la reivindicación 38, caracterizada porque el anticuerpo anti-LAG-3 es relatimab.

46. La composición de acuerdo con la reivindicación 38, caracterizada porque el anticuerpo anti-TIM-3 es cobolimab.

47. La composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 36 a 46, caracterizada porque el anticuerpo anti-TIGIT y el otro anticuerpo que se une a una proteína receptora de punto de control actúan de forma aditiva.

48. La composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 36 a 47, caracterizada porque el anticuerpo anti-TIGIT y el otro anticuerpo que se une a una proteína receptora de punto de control actúan de forma sinérgica.