

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Una proteína de unión biespecífica que se une específicamente a PD-1 y TIGIT que comprende:

- a) un primer dominio de unión que se une específicamente a PD-1, en donde el primer dominio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 2, y una HCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una LCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 6;
y
- b) un segundo dominio de unión que se une específicamente a TIGIT, en donde el segundo dominio de unión comprende un dominio variable

de cadena pesada que comprende una HCDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 11, una HCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 12, y una HCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 13, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 14, una LCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 15, y una LCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 16.

2. La proteína de unión biespecífica de la reivindicación 1, en donde el primer dominio de unión que se une específicamente a PD-1 comprende un dominio variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 7 y un dominio variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 9.

3. La proteína de unión biespecífica de la reivindicación 1, en donde el primer dominio de unión que se une específicamente a PD-1 comprende un dominio variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que es

al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 7 y un dominio variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 9.

4. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el primer dominio de unión que se une específicamente a PD-1 comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 8 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 10.

5. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el primer dominio de unión que se une específicamente a PD-1 comprende una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 8 y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 10.

6. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el segundo dominio de unión que se une específicamente a TIGIT

comprende un dominio variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 17 y un dominio variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 19.

7. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el segundo dominio de unión que se une específicamente a TIGIT comprende un dominio variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 17 y un dominio variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 19.

8. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el segundo dominio de unión que se une específicamente a TIGIT comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de amino de la sec. con núm. de ident.: 18 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 20.

9. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el segundo dominio de unión que se une específicamente a TIGIT comprende una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que

es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 18 y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 20.

10. La proteína de unión biespecífica de la reivindicación 4, en donde la región constante de cadena ligera es una cadena kappa.

11. La proteína de unión biespecífica de la reivindicación 8, en donde la región constante de cadena ligera es una cadena lambda.

12. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la proteína de unión es un anticuerpo.

13. La proteína de unión biespecífica de la reivindicación 12, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG.

14. La proteína de unión biespecífica de la reivindicación 13, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1.

15. La proteína de unión biespecífica de la reivindicación 13 o 14, en donde el anticuerpo es humano o humanizado.

16. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la constante

de disociación de equilibrio (K_D) de la interacción de la proteína de unión biespecífica - TIGIT humano es menor que o igual a aproximadamente 15 pM.

17. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la constante de disociación de equilibrio (K_D) de la interacción de la proteína de unión biespecífica - TIGIT humano es menor que o igual a aproximadamente 9 pM.

18. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la constante de disociación de equilibrio (K_D) de la interacción de la proteína de unión biespecífica - TIGIT humano es de aproximadamente 9 pM a aproximadamente 15 pM.

19. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde la constante de disociación de equilibrio (K_D) de la interacción de la proteína de unión biespecífica - PD-L1 humano es menor que o igual a aproximadamente 0,4 nM.

20. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la constante de disociación de equilibrio (K_D) de la interacción de la proteína de unión biespecífica - PD-L1 humano es de aproximadamente 0,3 nM a aproximadamente 0,5 nM.

21. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, que comprende una región Fc variante.

22. La proteína de unión biespecífica de la reivindicación 21, en donde la proteína de unión biespecífica no activa la citotoxicidad dependiente del complemento in vivo.

23. La proteína de unión biespecífica de la reivindicación 21, en donde la proteína de unión biespecífica tiene citotoxicidad dependiente del complemento reducida en comparación con una proteína de unión biespecífica que tiene una región Fc silvestre.

24. La proteína de unión biespecífica de la reivindicación 21, en donde la proteína de unión biespecífica no activa la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos in vivo.

25. La proteína de unión biespecífica de la reivindicación 21, en donde la proteína de unión biespecífica tiene citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos reducida en comparación con una proteína de unión biespecífica que tiene una región Fc silvestre.

26. La proteína de unión biespecífica de la reivindicación 21, en donde la región Fc variante comprende al menos una sustitución seleccionada de 221K, 221Y, 225E,

225K, 225W, 228P, 234D, 234E, 234N, 234Q, 234T, 234H, 234Y,
234I, 234V, 234F, 235A, 235D, 235R, 235W, 235P, 235S, 235N,
235Q, 235T, 235H, 235Y, 235I, 235V, 235E, 235F, 236E, 237L,
237M, 237P, 239D, 239E, 239N, 239Q, 239F, 239T, 239H, 239Y,
240I, 240A, 240T, 240M, 241W, 241L, 241Y, 241E, 241R, 243W,
243L 243Y, 243R, 243Q, 244H, 245A, 247L, 247V, 247G, 250E,
250Q, 251F, 252L, 252Y, 254S, 254T, 255L, 256E, 256F, 256M,
257C, 257M, 257N, 262I, 262A, 262T, 262E, 263I, 263A, 263T,
263M, 264L, 264I, 264W, 264T, 264R, 264F, 264M, 264Y, 264E,
265A, 265G, 265N, 265Q, 265Y, 265F, 265V, 265I, 265L, 265H,
265T, 266I, 266A, 266T, 266M, 267Q, 267L, 268E, 269H, 269Y,
269F, 269R, 270E, 280A, 284M, 292P, 292L, 296E, 296Q, 296D,
296N, 296S, 296T, 296L, 296I, 296H, 296G, 297S, 297D, 297E,
298A, 298H, 298I, 298T, 298F, 299I, 299L, 299A, 299S, 299V,
299H, 299F, 299E, 305I, 308F, 313F, 316D, 318A, 318S, 320A,
320S, 322A, 322S, 325Q, 325L, 325I, 325D, 325E, 325A, 325T,
325V, 325H, 326A, 326D, 326E, 326G, 326M, 326V, 327G, 327W,
327N, 327L, 328S, 328M, 328D, 328E, 328N, 328Q, 328F, 328I,
328V, 328T, 328H, 328A, 329F, 329H, 329Q, 330K, 330G, 330T,
330C, 330L, 330Y, 330V, 330I, 330F, 330R, 330H, 331G, 331A,
331L, 331M, 331F, 331W, 331K, 331Q, 331E, 331S, 331V, 331I,
331C, 331Y, 331H, 331R, 331N, 331D, 331T, 332D, 332S, 332W,
332F, 332E, 332N, 332Q, 332T, 332H, 332Y, 332A, 333A, 333D,
333G, 333Q, 333S, 333V, 334A, 334E, 334H, 334L, 334M, 334Q,

334V, 334Y, 339T, 370E, 370N, 378D, 392T, 396L, 416G, 419H, 421K, 428L, 428F, 433K, 433L, 434A, 434W, 434Y, 436H, 440Y y 443W como se enumeran por el índice EU como se establece en Kabat.

27. La proteína de unión biespecífica de la reivindicación 21, en donde la región Fc variante comprende una o más sustituciones de aminoácidos en posiciones seleccionadas de 428 y 434 como se enumeran por el índice EU como se establece en Kabat.

28. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 21-27, en donde la región Fc variante comprende una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas de 428L, 428F, 434A, 434W y 434Y.

29. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 21-28, en donde la región Fc variante comprende una mutación YTE.

30. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 21-29, en donde la región de la variante de Fc tiene una mayor afinidad de unión por FcRn.

31. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 21-30, en donde la región de la variante de Fc comprende una mutación triple L234F/L235E/P331S (TM).

32. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 12-31 que comprende una región Fc, en donde la región Fc es aglicosilada.

33. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 12-31 que comprende una región Fc, en donde la región Fc es desglicosilada.

34. La proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 12-31 que comprende una región Fc, en donde la región Fc tiene fucosilación reducida o es afucosilada.

35. Una composición farmacéutica que comprende proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34 y un portador farmacéuticamente aceptable.

36. La composición farmacéutica de la reivindicación 35, que comprende además un compuesto contra el cáncer seleccionado de pemetrexed, carboplatino, gemcitabina, cisplatino, paclitaxel o combinaciones de estos.

37. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34.

38. El ácido nucleico de la reivindicación 37, en donde la secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 21, una

secuencia al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 23, una secuencia al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 25, y/o una secuencia al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 27.

39. El ácido nucleico de la reivindicación 37, en donde la secuencia de ácido nucleico comprende la sec. con núm. de ident.: 21, la sec. con núm. de ident.: 23, la sec. con núm. de ident.: 25, y/o la sec. con núm. de ident.: 27.

40. El ácido nucleico de la reivindicación 37, en donde la secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 22, una secuencia al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 24, una secuencia al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 26, y/o una secuencia al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 28.

41. El ácido nucleico de la reivindicación 37, en donde la secuencia de ácido nucleico comprende la sec. con núm. de ident.: 22, la sec. con núm. de ident.: 24, la sec. con núm. de ident.: 26, y/o la sec. con núm. de ident.: 28.

42. Un vector que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 37-41.

43. Una célula huésped que comprende el vector de la reivindicación 42.

44. Una célula huésped que comprende un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 21, una secuencia de ácido nucleico al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 23, una secuencia de ácido nucleico al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 25, y una secuencia de ácido nucleico al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 27.

45. Una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 44, que comprende un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 22, una secuencia de ácido nucleico al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 24, una secuencia de ácido nucleico al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 26, y una secuencia de ácido nucleico al menos 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 28.

46. Un anticuerpo biespecífico expresado por la célula huésped de una cualquiera de las reivindicaciones 43-45.

47. Un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, la composición farmacéutica de las reivindicaciones 35 o 36,

o el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 37-41.

48. Un método para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto la proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, la composición farmacéutica de las reivindicaciones 35 o 36, o el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 37-41.

49. El método de la reivindicación 48, en donde el cáncer es uno o más de cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer testicular, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, y cáncer de pulmón.

50. El método de la reivindicación 48 o la reivindicación 49, en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

51. El método de la reivindicación 50, en donde el NSCLC es avanzado o metastásico.

52. Un método para mejorar una respuesta inmunitaria en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto la proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, la composición

farmacéutica de las reivindicaciones 35 o 36, o el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 37-41.

53. Una proteína de unión biespecífica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-34 para usar en la terapia.

54. Una proteína de unión biespecífica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-34 para usar en el tratamiento del cáncer.

55. El uso de una proteína de unión biespecífica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-34 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

56. Un ácido nucleico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 37-41 para usar en la terapia.

57. Un ácido nucleico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 37-41 para usar en el tratamiento del cáncer.

58. El uso de un ácido nucleico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 37-41 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

59. Un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión biespecífica

de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, la composición farmacéutica de las reivindicaciones 35 o 36, o el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 37-41 en combinación con un compuesto contra el cáncer seleccionado de pemetrexed, carboplatino, gemcitabina, cisplatino, paclitaxel o combinaciones de estos.

60. Un método para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto, el método comprende administrar la proteína de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, la composición farmacéutica de las reivindicaciones 35 o 36, o el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 37-41 en combinación con un compuesto contra el cáncer seleccionado de pemetrexed, carboplatino, gemcitabina, cisplatino, paclitaxel o combinaciones de estos.