

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno que comprende tres CDR de cadena pesada (CDR-H) y tres CDR de cadena ligera (CDR-L), en donde:

- a. CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 comprenden SEQ ID NOs: 13, 14 y 15, respectivamente, en donde X en SEQ ID NO: 15 se selecciona de A, C y S, y CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 comprenden SEQ ID NOs: 16, 17 y 18, respectivamente;
- b. CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 comprenden SEQ ID NOs: 1, 2 y 3, respectivamente, y CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 comprenden SEQ ID NOs: 4, 5 y 6, respectivamente; o
- c. CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 comprenden SEQ ID NOs: 7, 8 y 9, respectivamente, y CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 comprenden SEQ ID NOs: 10, 11 y 12, respectivamente.

2. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, que comprende:

- a) una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 19, 21 o 23, en donde X en SEQ ID NO: 23 se selecciona de A, C y S;
- b) una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 20, 22, 24, o 45; o
- c) tanto a) como b).

3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está humanizado y dicha X es A o S.

4. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 3, en donde dicha X es A, SEQ ID NO: 15 es idéntica a SEQ ID NO: 25, o SEQ ID NO: 23 es idéntica a SEQ ID NO: 28.

5. Un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 28 y una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 24.

6. Un anticuerpo monoclonal que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 28 y una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 24, en donde dicho anticuerpo es de un isotipo humano IgG4.

7. Un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno que:

a) se une a un epítipo del miembro 1 de la subfamilia B (ILT2) del receptor de tipo inmunoglobulina leucocitaria humana dentro de una secuencia de ILT2 humana seleccionada de SEQ ID NOs: 41, 42, 43 y 44, opcionalmente en donde dicho epítipo es un epítipo tridimensional que comprende residuos dentro de SEQ ID NO: 41, 42, 43 y 44;

b) se une a ILT2 e inhibe la interacción directa entre dicho ILT2 y beta-2-microglobulina (B2M), opcionalmente en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno inhibe la interacción de dicho ILT2 y una proteína HLA o proteína MHC-I a través de dicha inhibición de la interacción directa de ILT2 con B2M, opcionalmente en donde dicho HLA es HLA-G; o

c) tanto a) como b).

8. El anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a ILT2 e induce en un sujeto que padece cáncer al menos tres de:

- a. aumento de la citotoxicidad de las células asesinas naturales (NK);
- b. aumento de la citotoxicidad o proliferación de células T, o ambas;
- c. aumento de la fagocitosis por los macrófagos, aumento de la generación de macrófagos inflamatorios M1, disminución de la generación de macrófagos supresores M2 o una combinación de las mismas; y

d. aumento de la localización de células dendríticas en un tumor de dicho cáncer, aumento de la activación de células dendríticas o una combinación de los mismos;
opcionalmente, en donde dicho cáncer es un cáncer que expresa HLA-G o MHC-I.

9. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicha composición farmacéutica es adecuada para
inducción/potenciación de una respuesta de células T anti-tumoral,
aumento de la proliferación de células T,
disminución de la actividad mieloide supresora inducida por cáncer,
aumento de la citotoxicidad por células asesinas naturales,
aumento de la fagocitosis por macrófagos,
aumento de la generación de macrófagos inflamatorios M1,
disminución de la generación de macrófagos supresores M2,
aumento del número de células dendríticas en un microambiente tumoral,
aumento de la activación de células dendríticas,
tratamiento de un cáncer que expresa HLA-G, o
tratamiento de un cáncer que expresa MHC-I en un sujeto que lo necesita.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde dicho cáncer es refractario a la terapia basada en anti-PD-L1/PD-1.

12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde dicha composición farmacéutica es adecuada para uso en combinación con un agente opsonizante, opcionalmente en donde

dicho agente opsonizante es un inhibidor de EGFR, opcionalmente en el que dicho inhibidor de EGFR es cetuximab.

13. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde dicha composición farmacéutica es adecuada para uso en combinación con una terapia basada en anti-PD-L1/PD-1.

14. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicha composición farmacéutica es adecuada para tratar un cáncer que expresa HLA-G o MHC-I en un sujeto que lo necesita, en donde dicho tratamiento comprende:

- a. confirmar que la expresión de ILT2 o HLA-G soluble en dicho sujeto está por encima de un umbral predeterminado; y
- b. administrar a dicho sujeto la composición farmacéutica; tratando así un cáncer en un sujeto.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde dicha confirmación comprende medir la expresión de dicho ILT2 o HLA-G soluble en una muestra de dicho sujeto antes de dicha administración.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde dicho tratamiento comprende confirmar la expresión de ILT2 en una célula inmunitaria de dicho sujeto, opcionalmente en donde dicha célula inmunitaria se selecciona de una célula inmunitaria de sangre periférica, una célula inmunitaria intratumoral, una célula T positiva en CD8, un macrófago, una célula NK y una célula TEMRA.

17. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicha composición farmacéutica es adecuada para aumentar la eficacia de

una terapia basada en anti-PD-L1/PD-1 contra una célula cancerosa que expresa HLA-G, MHC-I o ambos.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde dicha terapia basada en anti-PD-L1/PD-1 es un anticuerpo bloqueante anti-PD-1.

19. Un método para producir un agente, comprendiendo el método: obtener un agente que se une a un dominio extracelular de ILT2 o fragmento del mismo, ensayar la aptitud de dicho agente para inducir al menos dos de: aumento de la fagocitosis de una célula cancerosa por macrófagos, aumento de la actividad de las células T contra una célula cancerosa, aumento de la generación de macrófagos M1, disminución de la generación de macrófagos M2, aumento del reclutamiento de células dendríticas en un microambiente tumoral, aumento de la activación de las células dendríticas y aumento de la citotoxicidad de las células asesinas naturales (NK) contra una célula cancerosa y seleccionar al menos un agente que induce al menos dos de dicho aumento de fagocitosis, dicho aumento de actividad, dicho aumento de generación, dicha disminución de generación, dicho reclutamiento, dicho aumento de activación y dicho aumento de citotoxicidad; o cultivar una célula huésped que comprende uno o más vectores que comprenden una secuencia de ácido nucleico que codifica un agente, en donde la secuencia de ácido nucleico es la de un agente que fue seleccionado:

- i. obteniendo un agente que se une a un dominio extracelular de ILT2 o fragmento del mismo;
- ii. ensayando la aptitud de dicho agente para inducir al menos dos de: aumento de la fagocitosis de una célula cancerosa por macrófagos, aumento de la actividad de células T contra una célula cancerosa, aumento de la generación de macrófagos M1, disminución de la generación de macrófagos M2, aumento del reclutamiento de células dendríticas a un microambiente tumoral, aumento de la activación de las células dendríticas y aumento de la citotoxicidad de las células asesinas naturales (NK) contra una célula cancerosa; y

- iii. seleccionando al menos un agente que aumenta al menos dos de dicho aumento de fagocitosis, dicho aumento de actividad, dicho aumento de generación, dicha disminución de generación, dicho reclutamiento, dicho aumento de activación, y dicho aumento de citotoxicidad; produciendo así un agente.

20. Un método para producir un agente, comprendiendo el método: obtener un agente que se une a un dominio extracelular de ILT2 o fragmento del mismo, y ensayar la aptitud de dicho agente para aumentar la eficacia de una terapia basada en anti-PD-L1/PD-1 contra una célula cancerosa y seleccionar al menos un agente que aumenta la eficacia de una terapia basada en anti-PD-L1/PD-1; o

cultivar una célula huésped que comprende uno o más vectores que comprenden una secuencia de ácido nucleico que codifica un agente, en donde la secuencia de ácido nucleico es la de un agente que fue seleccionado:

- i. obteniendo un agente que se une a un dominio extracelular de ILT2 o fragmento del mismo;
- ii. ensayando la aptitud de dicho agente para aumentar la eficacia de una terapia basada en anti-PD-L1/PD-1 contra una célula cancerosa; y
- iii. seleccionando al menos un agente que aumenta la eficacia de una terapia basada en anti-PD-L1/PD-1 contra una célula cancerosa; produciendo así un agente.

21. Un método para producir un agente, comprendiendo el método: obtener un agente que se une a un dominio extracelular de ILT2 o fragmento del mismo, ensayar la aptitud de dicho agente para inhibir la interacción entre ILT2 y B2M y seleccionar al menos un agente que inhibe la interacción entre ILT2 y B2M; o

cultivar una célula huésped que comprende uno o más vectores que comprenden una secuencia de ácido nucleico que codifica un agente, en donde la secuencia de ácido nucleico es la de un agente que fue seleccionado:

- i. obteniendo un agente que se une a un dominio extracelular de ILT2 o fragmento del mismo;
- ii. ensayando la aptitud de dicho agente para inhibir la interacción entre ILT2 y B2M; y
- iii. seleccionando al menos un agente que inhibe la interacción entre ILT2 y B2M;

produciendo así un agente.

22. Un método para producir un agente, comprendiendo el método: obtener un agente que se une a un epítipo de ILT2 dentro de una secuencia de ILT2 humana seleccionada de SEQ ID NO: 41, 42, 43 y 44, o cultivar una célula huésped que comprende uno o más vectores que comprenden una secuencia de ácido nucleico que codifica un agente, en donde la secuencia de ácido nucleico es la de un agente que se seleccionó obteniendo un agente que se une a un epítipo de ILT2 dentro de una secuencia de ILT2 humana seleccionada de SEQ ID NO: 41, 42, 43 y 44; produciendo así un agente.

23. Molécula(s) de ácido nucleico que codifica(n) la secuencia de aminoácidos de cadena pesada y la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

24. La(s) molécula(s) de ácido nucleico de la reivindicación 23, en donde dicha(s) molécula(s) de ácido nucleico es(son) vector(es) de expresión.