

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido aislado que comprende un dominio Siglec-9 IgV que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 109-137 y 214-226.
2. El polipéptido aislado de la reivindicación 1, donde el polipéptido comprende un dominio extracelular (ECD) Siglec-9 que comprende el dominio Siglec-9 IgV, un dominio C2 tipo 1 (C2T1) y un dominio C2 tipo 2 (C2T2).
3. El polipéptido aislado de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 79-107 y 194-206.
4. El polipéptido aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el polipéptido comprende además un dominio Fc.
5. El polipéptido aislado de la reivindicación 4, donde el dominio Fc está ubicado en el extremo C del polipéptido.
6. El polipéptido aislado de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, donde el dominio Fc tiene un isotipo de IgG1 humana.
7. El polipéptido aislado de la reivindicación 6, donde el dominio Fc tiene un isotipo de IgG1 humana que tiene:
 - a) unión reducida a FcγRIII;
 - b) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) reducida y/o actividad de unión al complemento reducida;
 - c) aumento de la unión a FcγRIIa; o
 - d) cualquier combinación de a), b), y/o c),con relación al polipéptido de IgG1 de la SEQ ID No: 142.
8. El polipéptido aislado de la reivindicación 6 o 7, donde el dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 142-144 y 234-239.
9. El polipéptido aislado de la reivindicación 8, donde el dominio Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 142 o 143.
10. El polipéptido aislado de la reivindicación 6 o 7, donde el polipéptido

comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 11-39, 148-160 y 168-170.

11. El polipéptido aislado de la reivindicación 10, donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 49-77, 171-183 y 191-193.

12. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 49-77 y 171-193, que carece de su péptido señal.

13. El polipéptido aislado de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, donde el dominio Fc tiene un isotipo de IgG4 humana.

14. El polipéptido aislado de la reivindicación 13, donde el dominio Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 145 o 146.

15. Un polipéptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 138.

16. El polipéptido aislado de la reivindicación 15, donde el polipéptido comprende además un dominio Fc.

17. El polipéptido aislado de la reivindicación 16, donde el dominio Fc está ubicado en el extremo C del polipéptido.

18. El polipéptido aislado de la reivindicación 17, donde el dominio Fc tiene un isotipo de IgG1 humana.

19. El polipéptido aislado de la reivindicación 18, que comprende una secuencia enlazadora.

20. El polipéptido aislado de la reivindicación 18 o 19, donde el dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 142-144.

21. El polipéptido aislado de la reivindicación 20, donde el dominio Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 142 o 143.

22. El polipéptido aislado de la reivindicación 19, donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 139.

23. El polipéptido aislado de la reivindicación 17, donde el dominio Fc tiene un isotipo de IgG4 humana.

24. El polipéptido aislado de la reivindicación 23, donde el dominio Fc comprende

la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 145 o 146.

25. Un polipéptido aislado de la SEQ ID NO: 78 unido en su extremo C a un dominio Fc.

26. El polipéptido aislado de la reivindicación 25, donde el dominio Fc tiene un isotipo de IgG1 o IgG4 humana.

27. El polipéptido aislado de la reivindicación 26, donde el dominio Fc tiene un isotipo de IgG1 humana que tiene:

- a) unión reducida a FcγRIII;
- b) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) reducida y/o actividad de unión al complemento reducida;
- c) aumento de la unión a FcγRIIa; o
- d) cualquier combinación de a), b), y/o c),

con relación al polipéptido de IgG1 de la SEQ ID NO: 142.

28. El polipéptido aislado de la reivindicación 26 o 27, donde el dominio Fc tiene un isotipo de IgG1 humana y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 142-144 y 234-239.

29. El polipéptido aislado de la reivindicación 26, donde el dominio Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 142.

30. El polipéptido aislado de la reivindicación 26, donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:10.

31. El polipéptido aislado de la reivindicación 26 o 27, donde el dominio Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 143.

32. El polipéptido aislado de la reivindicación 26, donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 227.

33. El polipéptido aislado de la reivindicación 26, donde el dominio Fc tiene un isotipo de IgG4 humana y comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 145 o 146.

34. El polipéptido aislado de la reivindicación 25, donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 45-48 y 228-233, que carece de su péptido señal asociado.

35. El polipéptido aislado de la reivindicación 34, donde el polipéptido comprende

una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 45-48 y 228-233.

36. El polipéptido aislado de la reivindicación 34, donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 45, que carece de su péptido señal asociado.

37. El polipéptido aislado de la reivindicación 36, donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 45.

38. El polipéptido aislado de la reivindicación 34, donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48, que carece de su péptido señal asociado.

39. Un polipéptido aislado que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 207-213 y un dominio Fc ubicado en el extremo C del polipéptido.

40. El polipéptido aislado de la reivindicación 39, donde el dominio Fc tiene un isotipo de IgG1 o IgG4 humana.

41. El polipéptido aislado de la reivindicación 40, donde el dominio Fc tiene un isotipo de IgG1 humana que tiene:

- a) unión reducida a FcγRIII;
- b) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) reducida y/o actividad de unión al complemento reducida;
- c) aumento de la unión a FcγRIIa; o
- d) cualquier combinación de a), b), y/o c),

con relación al polipéptido de IgG1 de la SEQ ID No: 142.

42. El polipéptido aislado de la reivindicación 40 o 41, donde el dominio Fc tiene un isotipo de IgG1 humana y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 142-144 y 234-239.

43. El polipéptido aislado de la reivindicación 39, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 161-167.

44. El polipéptido aislado de la reivindicación 40, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 184-190, que carece de su péptido señal asociado.

45. El polipéptido aislado de la reivindicación 44, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 184-190.
46. El polipéptido aislado de la reivindicación 40, donde el dominio Fc tiene un isotipo de IgG4 humana y comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 145 o 146.
47. El polipéptido aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, donde el polipéptido se une al ácido siálico en la superficie de las células.
48. El polipéptido aislado de la reivindicación 47, donde las células son células tumorales.
49. El polipéptido aislado de la reivindicación 47, donde las células expresan FcR.
50. El polipéptido aislado de la reivindicación 47, donde las células son células mieloides.
51. El polipéptido aislado de la reivindicación 50, donde las células mieloides se seleccionan de monocitos, macrófagos, células dendríticas, microglía y células supresoras derivadas de mieloides (MDSC).
52. El polipéptido aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-51, donde el polipéptido
- a) bloquea la unión celular de uno cualquiera o más miembros de la familia Siglec seleccionados de Siglec-3, Siglec-5, Siglec-7, Siglec-9, Siglec-10 y Siglec-15;
 - b) alivia la supresión de linfocitos T mediada por MDSC, opcionalmente según se determina al medir un aumento en la expresión de IFN γ o un aumento en la proliferación de linfocitos T;
 - c) repolariza las MDSC a un fenotipo proinflamatorio;
 - d) aumenta la expresión de CD86 en las MDSC, aumenta la expresión de CD11b en las MDSC y/o disminuye la expresión de CD163 en las MDSC;
 - e) repolariza los macrófagos tumorales lejos de un fenotipo M2;
 - f) reduce los macrófagos CD163+ y/o CD206+;
 - g) induce la expresión de una o más quimiocinas seleccionadas de CCL3, CCL4, CCL5, CCL17, CXCL1, CXCL9 e IL-8 en las MDSC;

- h) reduce el reclutamiento de células mieloides en el microambiente tumoral; o
 - i) se une a las MDSC con una afinidad inferior a 100 nM, inferior a 50 nM, inferior a 25 nM, inferior a 20 nM, inferior a 10 nM, inferior a 5 nM, inferior a 2 nM, 1-50 nM, 1-25 nM, 1-20 nM, 1-10 nM, 1-5 nM o 1-2 nM.
 - j) uno cualquiera o más de (a) a (i).
53. El polipéptido aislado de la reivindicación 52, donde las MDSC son MDSC humanas y/o los macrófagos son macrófagos humanos.
54. Un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-53.
55. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 54, donde el ácido nucleico aislado codifica una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 45-77, 171-193 y 228-233.
56. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 54, donde el ácido nucleico aislado codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-39, 148-170 y 227.
57. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 54-56.
58. Una célula hospedadora que comprende el ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 54-56 o el vector de expresión de la reivindicación 57.
59. Una célula hospedadora que expresa el polipéptido aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53.
60. Un método para producir un polipéptido que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 58 o la reivindicación 59.
61. El método de la reivindicación 60, que comprende aislar el polipéptido.
62. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-53 y un portador farmacéuticamente aceptable.
63. Una composición farmacéutica que comprende (i) el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 7, 10, 12, 27, 31, 32, 34, 36, 38, 41, 43 y 44, o (ii) el polipéptido de la reivindicación 22 que carece de su péptido señal y un portador farmacéuticamente aceptable.

