

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-012595-00007-0000

Fecha: 2013-02-21 16:39:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 38

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creación

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente No. 11.012.595

Solicitud de Patente de Invención: "Anticuerpos humanos que se unen al
Gen 3 de activación linfocitaria (LAG-3) y los usos de estos"

Solicitante: Medarex, Inc.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 447**DEL 27 DE NOVIEMBRE DE 2012, OFICIO NO. 21341 (EXAMEN DE FONDO)**

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador**1.1 Reivindicaciones**

Considera su Despacho que:

1.1.1. El objeto de la reivindicación 11 no es patentable de acuerdo con el Art

citado.

1.1.2. La reivindicación 1 no es clara y no es concisa porque:

1. Presenta la expresión: "...un anticuerpo monoclonal humano aislado...", lo cual da a entender que el anticuerpo es un aislamiento del cuerpo humano. Se solicita aclarar el preámbulo de la reivindicación 1 y sus dependientes.

2. Caracteriza al anticuerpo por la actividad biológica que unirse a la LAG-3 humana, y por:

"Al menos dos de las siguientes propiedades: (a) se une a la LAG-3 de mono; (b) no se une a la LAG- de ratón; (c) inhibe la unión de la LAG- a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MCH) de clase II; y (d) estimula una respuesta inmunitaria" se observa que la caracterización de la reivindicación principal se enfoca a la actividad biológica del anticuerpo y sus efectos como en el caso del numeral d, lo cual no permite establecer cuáles son las características técnicas esenciales del anticuerpo.

Se sugiere redactar la reivindicación principal incluyendo las características técnicas esenciales del anticuerpo expresadas en términos de las 6 CDR's del anticuerpo (ver reivindicaciones 2, 3 y 4).

Se anota que el efecto de la expresión "aislado" de ésta reivindicación afecta también el contenido de sus dependientes 2, 3, 5, 6, 7 y 8; y de la reivindicación independiente 4".

1.1.3. Las reivindicaciones 12 a 17 no son claras ni concisas porque:

"Caracterizan el anticuerpo mediante su actividad biológica del mismo (Rv. 14), o por su utilización en tratamientos (Rv. 12). Dado que no presentan ninguna característica técnica estructural que permitan definir el anticuerpo reclamado se sugiere que sean eliminadas del capítulo reivindicatorio".

1.1.4. Las reivindicaciones 18 a 29 no son claras ni concisas porque:

"No presentan características que definan al anticuerpo. Se sugiere retiradas del capítulo reivindicatorio".

1.2 Novedad

El Examinador plantea que, después de realizada la búsqueda de anterioridades, encontró documentos que afectan la novedad de las reivindicaciones 1 y 6 de la presente solicitud.

Particularmente, el Examinador considera que el documento US2006240024 (D1) afecta la novedad de la presente solicitud por cuanto:

“Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña anticuerpos monoclonales anti-LAG3 y que LAG-3 se une a la moléculas MHC de clase II, y por lo tanto los anticuerpos aumentan la respuesta inmunitaria (párrafo 12, 17, 30 y 50).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento 131.

La reivindicación dependiente 6 no menciona alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no es nueva.”

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Reivindicaciones

En respuesta a las observaciones de su Despacho el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual es notoriamente más limitado que el originalmente estudiado. Este nuevo capítulo reivindicatorio especifica las secuencia de región variable del anticuerpo 25F7, así como también los anticuerpos que se unen al mismo epítipo como anticuerpo 25F7 (reivindicación 4).

En relación con la expresión: *“anticuerpo humano aislado”*, dicha expresión se ha eliminado. En relación con el hecho de que no habría claridad en la reivindicación 1 por cuanto la reivindicación 1 caracterizaría la actividad biológica del anticuerpo, dicha reivindicación se ha modificado para especificar las secuencias de la región variable del anticuerpo 25F7, tal como lo sugiere su Despacho. Por lo tanto esta observación también se debe considerar como superada.

En cuanto al método de estimulación de una respuesta de célula T específica, por favor note que esta reivindicación no es una reivindicación de tratamiento terapéutico como erradamente se ha entendido sino que claramente es un método de laboratorio. Por favor note que la reivindicación especifica claramente que: *" siempre que la célula T no esté presente en un cuerpo humano"*. La situación de las nuevas reivindicaciones 12 y 13 es similar al de dicha reivindicación 11.

En razón a que el solicitante observó que las figuras 1 a 19 tenían algunos problemas de formato que hicieron que las figuras quedaran corridas, se anexa junto con este escrito un nuevo juego de figuras 1 a 19 en sustitución de las originalmente presentadas.

2.2 Novedad

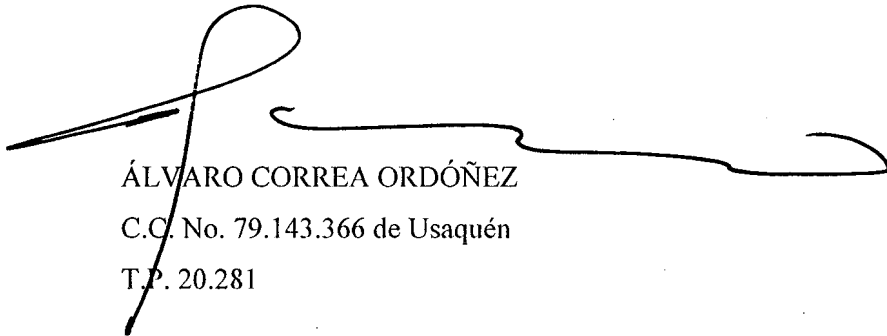
La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *"una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida..."*

En virtud de la anterior definición, consideramos que el documento D1 no constituye documento del arte previo que afecte la novedad de la presente solicitud.

Por favor note que la reivindicación 1 (dirigida a anticuerpos humanos LAG-3 que tienen características funcionales particulares) y la reivindicación independiente 6 (dirigida a inmunoconjugados) fueron rechazadas por una supuesta falta de novedad de acuerdo con las divulgaciones hechas por el documento D1. El solicitante desea manifestar que no esta de acuerdo con dicha afirmación. Sin embargo, para hacer mas expedito el trámite de la solicitud, la reivindicación 1 se ha corregido para especificar las secuencias de la región variable del anticuerpo 25F7 (es decir, la materia objeto de la reivindicación 3 que no fue objeto de rechazo). Por lo anterior se debe considerar como superada la objeción.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado
 Figuras 1 a 19 modificadas
 Formulario de modificación
 Recibo por modificación
 Recibo por reivindicaciones adicionales a la 10

BM_RAC/BOGDMS-#1395952-V1-P2011_000004-MEMORIAL_DE_RESPUESTA_AUTO_DE_FONDO.DOC

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal humano aislado, o una porción de unión a antígeno de este, caracterizado porque el anticuerpo se une a la LAG-3 humana, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de la región variable de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las SEQ ID Nos: 1, 7 y 13, respectivamente, y las secuencias de la región variable de cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las SEQ ID Nos: 19, 25 y 31, respectivamente.

2. El anticuerpo, o una porción de unión a antígeno de éste, de la reivindicación 1 caracterizado porque comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37 y una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43.

3. El anticuerpo, o una porción de unión a antígeno de éste, de la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque inhibe la unión de LAG-3 moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II y/o estimula una respuesta inmune.

4. Un anticuerpo monoclonal aislado, o una porción de

2

unión a antígeno de éste, caracterizado porque se une al mismo epítipo que el anticuerpo, o porción de unión a antígeno de éste, de la reivindicación 2.

5. Una composición caracterizada porque comprende el anticuerpo, o una porción de unión a antígeno de éste, de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un portador farmacéuticamente aceptable.

6. Un inmunoconjugado caracterizado porque comprende el anticuerpo, o una porción de unión a antígeno de este, de la reivindicación 1, 2, 3 o 4 enlazado a un agente terapéutico.

7. Una molécula de ácido nucleico aislada, caracterizada porque codifica una región variable de cadena pesada y/o ligera del anticuerpo, o una porción de unión a antígeno de este, de la reivindicación 1.

8. Un vector de expresión caracterizado porque comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 7.

9. Una célula huésped caracterizada porque comprende el vector de expresión de la reivindicación 8 siempre que la célula huésped no esté presente en un cuerpo humano.

10. Un método para preparar un anticuerpo anti-LAG-3, caracterizado porque comprende expresar el anticuerpo en la célula huésped de la reivindicación 9 y aislar el anticuerpo de la célula huésped.

11. Un método de estimulación de una respuesta de célula T específica para un antígeno, caracterizado porque comprende poner la célula T en contacto con el anticuerpo o porción de unión de antígeno de éste, de la reivindicación 1, 2, 3 o 4 de forma que se estimule una respuesta de la célula T específica para un antígeno siempre que la célula T no esté presente en un cuerpo humano.

12. La composición de la reivindicación 5, caracterizada porque comprende, además, al menos un anticuerpo inmunoestimulador para estimular una respuesta inmune en un sujeto.

13. La composición de la reivindicación 12, caracterizada porque el anticuerpo inmunoestimulador es un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-L1 y/o un anticuerpo anti-CTLA-4.

9

2013/022

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 000897
		Bogotá D.C., Enero 08 de 2013 - 08:34:17

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189773872	04/01/2013	76.838.000.00

*** Conceptos Pagados ***				Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO			
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		124.000.00	124.000.00
					\$124.000.00

SON: **CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ X

Modificación a una Solicitud en trámite

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Registro de Diseño Industrial

☐

Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒ X

MEDAREX, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒ X

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	Route 206 & Province Line Rd. Princeton, NJ 08540	Princeton
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez, Alvaro

79.143.366

20.281

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
AV. 82 No 10 62 Piso 5		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 11.012.595

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

☐ Modificación al capítulo reivindicatorio.

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

☐ Modificación al resumen.

☒ Modificación a los dibujos.
Nuevo juego de figuras 1 a 19 en sustitución de las originalmente presentadas.

☐
Modificación al solicitante.

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Alvaro Correa Ordoñez
Nombre y apellidos

Firma

C.C. 79.143.366

Tarjeta Profesional 20.281

12

2012/018

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		RECIBO DE CAJA		No. 12 - 138099	
				Bogotá D.C., Diciembre 13 de 2012 - 15:06:01	
RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE				NI 900.034.906	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181422194	13/12/2012	23.756.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1 50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		120.000.00	120.000.00	
				\$120.000.00	
SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 , Diciembre 14 de 2012 - 11:38:37					

Anti-LAG3 25F7 VH

segmento V: 4-34
segmento D: 5-12
segmento J: JH5b

1 Q V Q L Q Q W G A G L L K P S E T L
CAG GTG CAG CTA CAG CAG TGG GGC GCA GGA CTG TTG AAG CCT TCG GAG ACC CTG

CDR1
~~~~~

55 S L T C A V Y G G S F S D Y Y W N W  
TCC CTC ACC TGC GCT GTC TAT GGT GGG TCC TTC AGT GAT TAC TAC TGG AAC TGG

CDR2  
~~~~~

109 I R Q P P G K G L E W I G E I N H N
ATC CGC CAG CCC CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG ATT GGG GAA ATC AAT CAT AAT

CDR2
~~~~~

163 G N T N S N P S L K S R V T L S L D  
GGA AAC ACC AAC TCC AAC CCG TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC CTA TCA CTA GAC

217 T S K N Q F S L K L R S V T A A D T  
ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGG TCT GTG ACC GCC GCG GAC ACG

CDR3  
~~~~~

271 A V Y Y C A F G Y S D Y E Y N W F D
GCT GTG TAT TAC TGT GCG TTT GGA TAT AGT GAC TAC GAG TAC AAC TGG TTC GAC

CDR3
~~~~~

325 P W G Q G T L V T V S S  
CCC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA

FIG. 1A

Anti-LAG3 25F7 VK

segmento V: L6  
segmento J: JK2

E I V L T Q S P A T L S L S P G E R  
1 GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR1  
~~~~~  
A T L S C R A S Q S I S S Y L A W Y
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT ATT AGC AGC TAC TTA GCC TGG TAC

CDR2
~~~~~  
Q Q K P G Q A P R L L I Y D A S N R  
109 CAA CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA TCC AAC AGG

CDR2  
~~~~~  
A T G I P A R F S G S G S G T D F T
163 GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC ACT

CDR3
~~~~~  
L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q  
217 CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT TAT TAC TGT CAG CAG

CDR3  
~~~~~  
R S N W P L T F G Q G T N L E I K
271 CGT AGC AAC TGG CCT CTC ACT TTT GGC CAG GGG ACC AAC CTG GAG ATC AAA

FIG. 1B

Anti-LAG3 26H10 VH

segmento V: 3-33
segmento D: 6-19
segmento J: JH6b

Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L
1 CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

CDR1
~~~~~  
R L S C A A S G F T F S S Y G M H W  
55 AGA CTC TCC TGT GCA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TAT GGC ATG CAC TGG

CDR2  
~~~~~  
V R Q A P G K G L E W V A V I W Y D
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA TGG TAT GAT

CDR2
~~~~~  
G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R  
163 GGA AGT AAT AAA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D  
217 GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

CDR3  
~~~~~  
T A V Y Y C A R E W A V A S W D Y G
271 ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAA TGG GCA GTG GCC TCC TGG GAC TAC GGT

CDR3
~~~~~  
M D V W G Q G T T V T V S S  
325 ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA

FIG. 2A

Anti- LAG3 26H10 VK

segmento V: A27  
segmento J: JK3

```

      E  I  V  L  T  Q  S  P  G  T  L  S  L  S  P  G  E  R
1  GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

                                CDR1
                                ~~~~~
 A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA GCC TGG

 CDR2
                                ~~~~~
      Y  Q  Q  K  P  G  Q  A  P  R  L  L  I  Y  G  A  S  S
109 TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGC

      CDR2
      ~~~~~
 R A T G I P D R F S G S G S G T D F
163 AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC

 CDR3
                                ~~~~
      T  L  T  I  S  R  L  E  P  E  D  F  A  V  Y  Y  C  Q
217 ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAG

      CDR3
      ~~~~~
 Q Y G S S P F T F G P G T K V D I K
271 CAG TAT GGT AGC TCA CCA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC AAA
```

FIG. 2B



Anti-LAG3 25E3 VH

segmento V: 3-20  
segmento D: ND  
segmento J: JH4b

```

 E V Q L V E S G G G V V R P G G S L
1 GAG GTG CAG TTG GTG GAG TCT GGG GGA GGT GTG GTA CGG CCT GGG GGG TCC CTG

 CDR 1
                                ~~~~~
      R  L  S  C  A  A  S  G  F  T  F  D  D  Y  G  M  S  W
55 AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT GAT GAT TAT GGC ATG AGC TGG

                                CDR 2
                                ~~~~~
 V R Q A P G K G L E W V S G I N W N
109 GTC CGC CAA GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTC TCT GGT ATT AAT TGG AAT

 CDR 2
                                ~~~~~
      G  G  S  T  Y  Y  A  D  S  V  K  G  R  F  T  I  S  G
163 GGT GGT AGC ACA TAT TAT GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC GGA

      D  N  A  K  N  S  L  Y  L  Q  M  N  S  L  R  A  E  D
217 GAC AAC GCC AAG AAC TCC CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT CTG AGA GCC GAG GAC

                                CDR 3
                                ~~~~~
 T A L Y Y C T T G G Y W G Q G T L V
271 ACG GCC TTG TAT TAC TGT ACC ACT GGG GGC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC

 T V S S
325 ACC GTC TCC TCA
```

FIG. 3A

Anti-LAG3 25E3 VK

segmento V: L18  
segmento J: JK2

A I Q L T Q S P S S L S A S V G D R  
1 GCC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TCC CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC AGA

CDR 1  
~~~~~  
V T I T C R A S Q G I R S A L A W Y  
55 GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCA AGT CAG GGC ATT AGG AGT GCT TTA GCC TGG TAT

CDR 2  
~~~~~  
Q Q K P G K A P K L L I Y D A S S L  
109 CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCT CCT AAG CTC CTG ATC TAT GAT GCC TCC AGT TTG

CDR 2  
~~~~~  
E S G V P S R F S G S G S G T D F T  
163 GAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG ACA GAT TTC ACT

CDR 3  
~~~~~  
L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q  
217 CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT TAT TAC TGT CAA CAG

CDR 3  
~~~~~  
F N S Y P Y T F G Q G T K L E I K  
271 TTT AAT AGT TAC CCG TAC ACT TTT GGC CAG GGG ACC AAG CTG GAG ATC AAA

FIG. 3B

19

Anti-LAG3 8B7 VH

segmento V: 4-34  
segmento D: 3-9  
segmento J: JH5b

```

 Q V Q L Q Q W G A G L L K P S E T L
1 CAG GTG CAG CTA CAG CAG TGG GGC GCA GGA CTG TTG AAG CCA TCG GAA ACC CTG

 CDR1
                                ~~~~~
      S  L  T  C  A  V  Y  G  G  S  F  S  G  Y  Y  W  S  W
55 TCC CTC ACC TGC GCT GTC TAT GGT GGG TCC TTC AGT GGT TAC TAC TGG AGC TGG

                                CDR2
                                ~~~~~
 I R Q P P G K G L E W I G E I N H R
109 ATC CGC CAG CCC CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG ATT GGG GAA ATC AAT CAT CGT

 CDR2
                                ~~~~~
      G  N  T  N  C  N  P  S  L  K  S  R  V  T  I  S  G  D
163 GGA AAC ACC AAC TGC AAC CCG TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC ATA TCA GGA GAT

      T  S  K  K  Q  F  A  L  K  L  N  S  V  T  A  A  D  T
217 ACG TCC AAG AAA CAG TTC GCC CTG AAG CTG AAC TCT GTG ACC GCC GCG GAC ACG

                                CDR3
                                ~~~~~
 A V Y Y C A R G Y D I L T G Y Y E D
271 GCT GTC TAT TAC TGT GCG AGA GGA TAC GAT ATT TTG ACT GGT TAT TAT GAG GAC

 CDR3
                                ~~~~~
      S  W  G  P  G  T  L  V  T  V  S  S
325 TCC TGG GGC CCG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA
```

FIG. 4A

Anti-LAG3 8B7 VK

segmento V: L6  
segmento J: JK4

```

      E  I  V  L  T  Q  S  P  A  T  L  S  L  S  P  G  E  R
1  GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

                                CDR1
                                ~~~~~
 A T L S C R A S Q S V S S Y L A W Y
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC TGG TAC

 CDR2
                                ~~~~~
      Q  Q  K  P  G  Q  A  P  R  L  L  I  Y  N  A  S  N  R
109 CAA CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT AAT GCA TCC AAC AGG

      CDR2
      ~~~~~
 A T G I P A R F S G S G S G T D F T
163 GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC ACT

 CDR3
                                ~~~~~
      L  T  I  S  S  L  E  P  E  D  F  A  V  Y  Y  C  Q  Q
217  CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT TAT TAC TGT CAG CAG

      CDR3
      ~~~~~
 R S N W P L T F G G G T K V E I K
271 CGT AGC AAC TGG CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

FIG. 4B

Anti- LAG3 11F2 VH

segmento V: 1-24  
segmento D: 2-15  
segmento J: JH4b

T H D Q V Q L V Q S G A E V K K P G  
1 ACC CAC GAC CAG GTC CAG CTG GTA CAG TCT GGG GCT GAG GTG AAG AAG CCT GGG

CDR 1  
~~~~~  
A S V K V S C K V S G Y T L T E V S  
55 GCC TCA GTG AAG GTC TCC TGC AAG GTT TCC GGA TAC ACC CTC ACT GAA GTA TCC

CDR 1  
~~~~~  
M H W V R Q A P G K G L E W M G G F  
109 ATG CAC TGG GTG CGA CAG GCT CCT GGA AAA GGG CTT GAG TGG ATG GGA GGT TTT

CDR 2  
~~~~~  
D P E D G E T I Y A Q K F Q G R V T  
163 GAT CCT GAA GAT GGT GAA ACA ATC TAC GCA CAG AAG TTC CAG GGC AGA GTC ACC

M T E D T S T D T A Y M E L S S L R  
217 ATG ACC GAG GAC ACA TCT ACA GAC ACA GCC TAC ATG GAG CTG AGC AGC CTG AGA

CDR 3  
~~~~~  
S E D T A V Y Y C A T A F V V V V A  
271 TCT GAG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCA ACA GCC TTT GTA GTG GTG GTA GCT

CDR 3  
~~~~~  
A S D Y W G Q G T L V T V S S  
325 GCT TCT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA

FIG. 5A

Anti-LAG3 11F2 VK

segmento V: L6  
segmento J: JK1

E I V L T Q S P A T L S L S P G E R  
1 GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR 1  
~~~~~  
A T L S C R A S Q S V S S Y L A W Y  
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC TGG TAC

CDR 2  
~~~~~  
Q Q K P G Q A P R L L I Y D A S N R  
109 CAA CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA TCC AAC AGG

CDR 2  
~~~~~  
A T G I P A R F S G S G S G T D F T  
163 GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC ACT

CDR 3  
~~~~~  
L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q  
217 CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT TAT TAC TGT CAG CAG

CDR 3  
~~~~~  
R S N W P W T F G Q G T K V E I K  
271 CGT AGC AAC TGG CCG TGG ACG TTC GGC CAA GGG ACC AAG GTG GAA ATC AAA

FIG. 5B

Anti-LAG3 17E5 VH

segmento V: 3-33  
segmento D: 2-2  
segmento J: JH4b

Q V H L V E S G G G V V Q P G R S L  
1 CAG GTG CAC CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

CDR 1  
~~~~~  
R L S C A A S G F T F S S Y G M H W  
55 AGA CTC TCC TGT GCA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TAT GGC ATG CAC TGG

CDR 2  
~~~~~  
V R Q A P G K G L E W V A V I W Y D  
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA TGG TAT GAT

CDR 2  
~~~~~  
G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R  
163 GGA AGT AAT AAA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D  
217 GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

CDR 3  
~~~~~  
T A V Y Y C A R D P H C S S T N C Y  
271 ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT CCC CAT TGT AGT AGT ACC AAC TGC TAC

CDR 3  
~~~~~  
L F D Y W G Q G T L V T V S S  
325 CTT TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA

FIG. 6A

Anti-LAG3 17E5 VK

segmento V: L6  
segmento J: JK5

E I V L T Q S P A T L S L S P G E R  
1 GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR 1  
~~~~~  
A T L S C R A S Q S V S S Y L A W Y  
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC TGG TAC

CDR 2  
~~~~~  
Q Q K P G Q A P R L L I Y D A S N R  
109 CAA CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA TCC AAC AGG

CDR 2  
~~~~~  
A T G I P A R F S G S G S G T D F T  
163 GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC ACT

CDR 3  
~~~~~  
L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q  
217 CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT TAT TAC TGT CAG CAG

CDR 3  
~~~~~  
R S N W P I T F G Q G T R L E I K  
271 CGT AGC AAC TGG CCT ATC ACC TTC GGC CAA GGG ACA CGA CTG GAG ATT AAA

FIG. 6B



Anti-LAG3 25F7 VH

4-34	linea germinal	Q V Q L Q Q W G A G L L K P S E T L S L T C A V Y G G S F S	CDR1	G Y Y W S W
25F7	VH	- - - - -		- D - - - N -
4-34	linea germinal	I R Q P P G K G L E W I G E I N H S G S T N Y N P S L K S R V T I S V D	CDR2	
25F7	VH	- - - - -		- N - N - - S - - - - L - L -
4-34	linea germinal	T S K N Q F S L K L S S V T A A D T A V Y Y C A R	CDR3	
JH5b	linea germinal			N W F D
25F7	VH	- - - - - R - - - - -		- F G Y S D Y E Y - - - -
JH5b	linea germinal	P W G Q G T L V T V S S		
25F7	VH	- - - - -	(JH5b)	

FIG. 7

Anti-LAG3 25F7 VK

L6 linea germinal	E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S	CDR1
25F7 VK	- - - - -	- - - - - I - - -
L6 linea germinal	Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A S N R A T G I P A R F	CDR2
25F7 VK	- - - - -	- - - - -
L6 linea germinal	S G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q R S N	CDR3
25F7 VK	- - - - -	- - - - -
L6 linea germinal	W P	
JK2 linea germinal	T F G Q G T K L E I K	
25F7 VK	- - L - - - - N - - - -	(JK2)

FIG. 8

Anti-LAG3 26H10 VH

3-33 linea germinal	Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S	<u>CDR1</u>	S Y G M H W
26H10 VH	- - - - -		- - - - -
3-33 linea germinal	V R Q A P G K G L E W V A V	<u>CDR2</u>	I W Y D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R
26H10 VH	- - - - -		- - - - -
3-33 linea germinal	D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R	<u>CDR3</u>	
JH6b linea germinal			Y G
26H10 VH	- - - - -		- E W A V A S W D - -
JH6b linea germinal	<u>M D V W G Q G T T V T V S S</u>		
26H10 VH	- - - - -		

FIG. 9

28

Anti-LAG3 26H10 VK

A27 línea germinal 26H10 VK	CDR1   E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W   -----																			
A27 línea germinal 26H10 VK	CDR2   Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S R A T G I P D R F S G S G S G T D F   -----																			
A27 línea germinal JK3 línea germinal 26H10 VK	CDR3   T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Q Y G S S P F T F G P G T K V D I K   -----																			

FIG. 10

22

Anti-LAG3 25E3 VH

3-20 linea germinal EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDDYGMSW  
25E3 VH -----

3-20 linea germinal VRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISR  
25E3 VH -----Y-----G

3-20 linea germinal DNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCARYWGQGTLV  
JH4b linea germinal -----  
25E3 VH -----Y-TTG-----

JH4b linea germinal TVSS  
25E3 VH ----- (JH4B)

FIG. 11

Anti-LAG3 25E3 VK

L18	linea germinal	A I Q L T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q G I S S	<u>CDR 1</u>
25E3	VK1	- - - - -	- R -
L18	linea germinal	A L A W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D A S S L E S G V P S R F	<u>CDR 2</u>
25E3	VK1	- - - - -	- - - - -
L18	linea germinal	S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q F N S	<u>CDR 3</u>
25E3	VK1	- - - - -	- - - - -
L18	linea germinal	Y P	<u>CDR 3</u>
JK2	linea germinal	Y T F G Q G T K L E I K (JK2)	

FIG. 12

21

Anti-LAG3 8B7 VH

4-34 linea germinal	Q V Q L Q Q W G A G L L K P S E T L S L T C A V Y G G S F S	<u>CDR1</u>	G Y Y W S W
8B7 VH	- - - - -		- - - - -
4-34 linea germinal	I R Q P P G K G L E W I G E	<u>CDR2</u>	I N H S G S T N Y N P S L K S R V T I S V D
8B7 VH	- - - - -		- R - N - C - - - - - G -
4-34 linea germinal	T S K N Q F S L K L S S V T A A D T A V Y Y C A R G	<u>CDR3</u>	
JH5b linea germinal			D
8B7 VH	- - - K - - A - - - N - - - - -		- E -
JH5b linea germinal	P W G Q G T L V T V S S		
8B7 VH	S - - P - - - - -		

FIG. 13

32

Anti-LAG3 8B7 VK

L6 linea germinal 8B7 VK	E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S
	-----
L6 linea germinal 8B7 VK	Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A S N R A T G I P A R F
	-----N-----
L6 linea germinal 8B7 VK	S G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q R S N
	-----
L6 linea germinal JK4 linea germinal 8B7 VK	W P
	L T F G G G T K V E I K
	-----

FIG. 14



## 23

Nótese que THA pertenece a la secuencia líder prevista de VH1-24

FIG. 15

34

Anti-LAG3 11F2 VK

L6 linea germinal	E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S	<u>CDR1</u>	<u>Q S V S S</u>
11F2.6 VK	- - - - -	- - - - -	- - - - -
L6 linea germinal	Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A S N R A T G I P A R F	<u>CDR2</u>	
11F2.6 VK	- - - - -	- - - - -	- - - - -
L6 linea germinal	S G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q R S N	<u>CDR3</u>	
11F2.6 VK	- - - - -	- - - - -	- - - - -
L6 linea germinal	W P		
JK1 linea germinal	W T F G Q G T K V E I K		
11F2.6 VK	- - - - -	- - - - -	(JK1)

FIG. 16

32

Anti-LAG3 17E5 VH

3-33 linea germinal	Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S	<u>CDR1</u>	S Y G M H W
17E5 VH	- - H - - - - -		- - - - -
3-33 linea germinal	V R Q A P G K G L E W V A V I W Y D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R	<u>CDR2</u>	
17E5 VH	- - - - -		- - - - -
3-33 linea germinal	D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R	<u>CDR3</u>	
2-2 linea germinal			C S S T S C Y
17E5 VH	- - - - -		- D P H - - - - N - -
2-2 linea germinal	T		
JH4b linea germinal	F D Y W G Q G T L V T V S S		
17E5 VH	L - - - - -		

FIG. 17

36

Anti-LAG3 17E5 VK

L6 linea germinal	E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S
17E5 VK	- - - - -
L6 linea germinal	Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A S N R A T G I P A R F
17E5 VK	- - - - -
L6 linea germinal	S G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q R S N
17E5 VK	- - - - -
L6 germline	W P
JK5 germline	I T F G Q G T R L E I K
17E5 VK	- - - - -

FIG. 18

22

		1	50
Rhesus LAG-3 (XM_001108923)	(1)	MWEAQFLGLLFLQLWVAPVKPPQPGAEISVVWAQEGAPAQLPCSPTIPL	
cDNA Clone pa23-5	(1)	MWEAQFLGLLFLQLWVAPVKPPQPGAEISVVWAQEGAPAQLPCSPTIPL	
		51	100
Rhesus LAG-3 (XM_001108923)	(51)	QDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAPAGHPPAPGHRPAAPYSWGPRPRRYT	
cDNA Clone pa23-5	(51)	QDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAPAGHPPAPGHRPAAPYSWGPRPRRYT	
		Peptido bucle extra	
		101	150
Rhesus LAG-3 (XM_001108923)	(101)	VLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAT	
cDNA Clone pa23-5	(101)	VLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAT	
		151	200
Rhesus LAG-3 (XM_001108923)	(151)	VHLRDRALSCRLRLRVGQASMTASPPGSLRTSDWVILNCFSFRPDRPASV	
cDNA Clone pa23-5	(151)	VHLRDRALSCRLRLRVGQASMTASPPGSLRTSDWVILNCFSFRPDRPASV	
		201	250
Rhesus LAG-3 (XM_001108923)	(201)	HWFRSRGQGRVPVQGSPHHHLAESFLFLPHVGPMDSGLWGCILTYRDGFN	
cDNA Clone pa23-5	(201)	HWFRSRGQGRVPVQGSPHHHLAESFLFLPHVGPMDSGLWGCILTYRDGFN	
		251	300
Rhesus LAG-3 (XM_001108923)	(251)	VSIMYNLTVLGLEPATPLTVYAGAGSRVELPCRLPPAVGTQSFLTAKWAP	
cDNA Clone pa23-5	(251)	VSIMYNLTVLGLEPATPLTVYAGAGSRVELPCRLPPAVGTQSFLTAKWAP	
		301	350
Rhesus LAG-3 (XM_001108923)	(301)	PGGGPDLLVAGDNGDFTLRLEDVSQAQAGTYICHIRLQGQQLNATVTLAI	
cDNA Clone pa23-5	(301)	PGGGPDLLVAGDNGDFTLRLEDVSQAQAGTYICHIRLQGQQLNATVTLAI	
		351	400
Rhesus LAG-3 (XM_001108923)	(351)	ITVTPKSFSGSPGSLGKLLCEVTPASGQEHFVWSPLNTPSQRSFSGFWLEA	
cDNA Clone pa23-5	(351)	ITVTPKSFSGSPGSLGKLLCEVTPASGQEHFVWSPLNTPSQRSFSGFWLEA	

FIG. 19

38

		401		450
Rhesus LAG-3 (XM_001108923)	(401)	QEAQLLSQPWQCQLHQGETLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALRAGHL		
cDNA Clone pa23-5	(401)	QEAQLLSQPWQCQLHQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALRAGHL		
		451		500
Rhesus LAG-3 (XM_001108923)	(451)	PLFLILGVLFLLLLVTGAFGFHLWRRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKIE		
cDNA Clone pa23-5	(451)	PLFLILGVLFLLLLVTGAFGFHLWRRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKIE		
		<b>Dominio Transmembrana</b>		
		501		534
Rhesus LAG-3 (XM_001108923)	(501)	ELEQEPELEPEPELERELGPEPEPGPEPEPEQL-		
cDNA Clone pa23-5	(501)	ELEQEPELEPEPELERELGPEPEPGPEPEPEQL-		

FIG. 19 Cont.