

1027
1033**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

1		SOLICITUD DE	
		☐ Corrección de Error Material	☒ Modificación a una solicitud
2 SOLICITANTE	Nombre UAB RESEARCH FOUNDATION	IDENTIFICACION C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Número _____	
	Dirección AB1120G, 1530 3rd Avenue South, Birmingham Alabama 35284-0111, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio Birmingham, Alabama, Estados Unidos de América Lugar de Constitución Sociedad constituida bajo las leyes del estado de Alabama, Estados Unidos de América		
	Teléfono 546 09 70 Fax 249 40 70 E-mail clientes@camyp.com		
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre Emilio FERRERO	IDENTIFICACION C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Número <u>438.019 TP 31.929</u>	
	Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 36 11 Fax 217 92 11 E-mail caveller@caveller.com		
4 Número de expediente <u>02 108 186</u>			
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada Presento nuevo capítulo reivindicatorio el cual contiene modificaciones y correcciones que buscan proporcionar mayor claridad a la solicitud de patente en estudio Las modificaciones realizadas no implican ninguna ampliación del alcance de la invención de la solicitud originalmente presentada			
6 Comprobante de pago No <u>04-63.278</u> Fecha <u>10 de agosto de 2004</u>			
7 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes cuando sean personas jurídicas			
8 NOMBRE EMILIO FERRERO FIRMA  C C 438 019 de Usaquén T P.A. 31 929			

DLM

REIVINDICACIONES

- 1 Un anticuerpo purificado que específicamente liga un receptor DR5 TRAIL, en donde dicho anticuerpo, en su forma soluble a bajas concentraciones, tiene *in vivo* e *in vitro* actividad de muerte de células inducidas en las células objetivo que expresan el DR5, y en donde el anticuerpo no liga receptores DR4, DcR1 ó DcR2 de TRAIL
- 2 El anticuerpo purificado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo induce la muerte de células *in vitro* en la ausencia de un reticulador de anticuerpo secundario
- 3 El anticuerpo purificado de la reivindicación 1 en donde el anticuerpo no induce una muerte de células significativa de células de fibroblasto no transformado
- 4 El anticuerpo purificado de la reivindicación 1 donde la actividad de inducir muerte de células está caracterizada por menos de 40% de viabilidad de célula objetivo en concentraciones de anticuerpo de menores que 5 µg/ml
- 5 El anticuerpo purificado de la reivindicación 1 en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal

- 6 El anticuerpo purificado de la reivindicación 1 en donde el DR5 es DR5 humano
- 7 El anticuerpo purificado de la reivindicación 1 en donde dichas células objetivo son células sinoviales inflamatorias
- 8 El anticuerpo purificado de la reivindicación 1 en donde dichas células objetivo son células de cáncer
- 9 El anticuerpo purificado de la reivindicación 1, en donde dichas células objetivo son células inmunes activadas
- 10 El anticuerpo purificado de la reivindicación 9 en donde dichas células inmunes son linfocitos activados, células NK activadas o células dendríticas activadas
- 11 El anticuerpo purificado de la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo no induce a muerte celular significativa de hepatocitos normales
- 12 El anticuerpo purificado de la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo no induce a muerte celular significativa de células sinoviales de un sujeto con osteoartritis

- 13 Un anticuerpo que tiene la misma especificidad del epítoto que un anticuerpo monoclonal producido por un hibndoma de ratón de TRA-8 que tiene un Número de Acceso de ATCC No PTA-1428
- 14 Un anticuerpo monoclonal producido por el hibndoma de ratón de TRA-8 que tiene un Numero de Acceso de ATCC No PTA-1428
- 15 Un método para inducir selectivamente la muerte de células en células objetivo que expresan el DR5, comprende la etapa de poner en contacto las células objetivo con una cantidad terapéutica de un anticuerpo de la reivindicación 1
- 16 El método de la reivindicación 15, en donde el poner en contacto se hace *in vivo*
- 17 El método de la reivindicación 15, en donde el poner en contacto se hace *in vitro*
- 18 El método de la reivindicación 15, en donde las células objetivo que expresan el DR5 son células de cáncer

- 19 El método de la reivindicación 15, en donde las células objetivo que expresan el DR5 son células sinoviales inflamatorias
- 20 El método de la reivindicación 15, en donde las células objetivo que expresan el DR5 son células inmune activadas
- 21 El método de la reivindicación 20, en donde las células inmune son linfocitos activados, células NK activadas, o células dendríticas activadas
- 22 El método de la reivindicación 15, en donde el anticuerpo no induce a muerte celular significativa de hepatocitos normales
- 23 El método de la reivindicación 15, en donde el anticuerpo no induce a muerte celular significativa de células sinoviales de un sujeto con osteoartritis
- 24 Un método para inducir selectivamente la muerte en células objetivo que expresan DR5, comprende la etapa de poner en contacto las células objetivo con una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 14
- 25 Un proceso para inhibir la proliferación de células objetivo que expresan DR5, comprende la etapa de poner en contacto las células con una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 1

- 26 El proceso de la reivindicación 25, en donde el poner en contacto es *in vivo*
- 27 El proceso de la reivindicación 26, en donde el poner en contacto es *in vitro*
- 28 El proceso de la reivindicación 26, en donde las células objetivo que expresan el DR5 son células de cáncer
- 29 El proceso de la reivindicación 26, en donde las células objetivo que expresan el DR5 son células sinoviales inflamatorias
- 30 El proceso de la reivindicación 26, en donde las células objetivo que expresan el DR5 son células inmune activadas
- 31 El proceso de la reivindicación 30, en donde las células inmune activadas son linfocitos activados, células NK activadas, ó células dendríticas activadas
- 32 El proceso de la reivindicación 25, en donde el anticuerpo no induce a muerte celular significativa en células sinoviales de un sujeto con osteoartritis

- 33 El proceso de la reivindicación 25, en donde el anticuerpo no induce a muerte celular significativa en células sinoviales de un sujeto con osteoartritis
- 34 El proceso de la reivindicación 25, que comprende adicionalmente poner en contacto las células objetivo con un agente terapéutico
- 35 El proceso de la reivindicación 34, en donde el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico
- 36 El proceso de la reivindicación 35, en donde el agente terapéutico se selecciona a partir del grupo que consiste de bleomicina, carboplatina, clorambucil, cisplatina, colchicina, ciclofosfamida, daunorubicina, actinomicina, dietilestilbestrol, doxorubicina, etoposida, 5-fluorouracil, floxuridina, melfalan, metotrexato, mitomicina, 6-mercaptopurina, paclitaxel, teniposida, 6-tioguanina, vincristina y vinblastina
- 37 El proceso de la reivindicación 35, en donde el agente terapéutico es doxorubicina, metotrexato o paclitaxel
- 38 Un proceso para inhibir la proliferación de células objetivo que expresan DR5, comprende la etapa de poner en contacto las células con una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 14

- 39 El proceso de la reivindicación 25, que comprende adicionalmente poner en contacto las células objetivo con un agente terapéutico
- 40 Una composición que comprende una cantidad efectiva farmacéuticamente del anticuerpo de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable
- 41 Uso del anticuerpo de la reivindicación 1 para preparar un terapéutico para la muerte selectiva de células objetivo o de células desreguladas
- 42 Un proceso para tratar un sujeto con una enfermedad relacionada con apoptosis que comprende la etapa de poner en contacto un tejido objetivo del sujeto que expresa la enfermedad relacionada con apoptosis con una cantidad terapéutica con un primer anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1
- 43 Un proceso para tratar un proceso con una enfermedad relacionada con apoptosis que comprende la etapa de poner en contacto un tejido objetivo del sujeto que expresa la enfermedad relacionada con apoptosis con una cantidad terapéutica de un primer anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 14

- 44 Un método para tratar un sujeto con cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva del anticuerpo en la reivindicación 1, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva del anticuerpo induce selectivamente la muerte celular de las células de cáncer
- 45 El método de la reivindicación 44, que comprende adicionalmente administrar al sujeto un segundo anticuerpo que promueve la muerte celular de las células de cáncer
- 46 El método de la reivindicación 44, que comprende adicionalmente administrar al sujeto un agente terapéutico
- 47 El método de la reivindicación 46, en donde el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico
- 48 El método de la reivindicación 47, en donde el agente terapéutico se selecciona a partir del grupo que consiste de bleomicina, carboplatina, clorambucil, cisplatina, colchicina, ciclofosfamida, daunorobicina, actinomicina, dietilestilbestrol, doxorubicin, etopocida, 5-fluorouracil, floxundina, melfalan, metotrexato, mitomicina, 6-mercaptopunna, paxitaxel, teniposida, 6-tioguanina, vincristina y vinblastina

- 49 El método de la reivindicación 44, en donde el agente es doxorubicina, metotrexato o paclitaxel
- 50 El método de la reivindicación 44, en donde el anticuerpo no induce a muerte celular significativa de hepatocitos normales
- 51 El método de la reivindicación 44, en donde el anticuerpo no induce a muerte celular significativa de células sinoviales de un sujeto con osteoartritis
- 52 El método de la reivindicación 44, que comprende adicionalmente administrar al sujeto una terapia de radiación
- 53 El método de la reivindicación 44, que comprende adicionalmente administrar al sujeto un agente terapéutico y una terapia de radiación
- 54 Un método para tratar un sujeto con cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva del anticuerpo de la reivindicación 14, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva del anticuerpo induce selectivamente la muerte celular de las células de cáncer
- 55 Un método de tratar un sujeto que tiene una enfermedad inflamatoria o una enfermedad auto inmune, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva del anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la

cantidad farmacéuticamente efectiva del anticuerpo selectivamente induce la muerte celular de las células objetivo que tienen receptores DR5

- 56 El método de la reivindicación 55, en donde las células objetivo son células inmune inmunoactivadas**
- 57 El método de la reivindicación 56, en donde las células inmunoactivadas son linfocitos activados, células NK activadas o células dendríticas activadas**
- 58 El método de la reivindicación 55, en donde el anticuerpo no induce a significativa muerte celular de hepatocitos normales**
- 59 El método de la reivindicación 55, en donde el anticuerpo no induce significativa muerte celular de células sinoviales de un sujeto con osteoartritis**
- 60 El método de la reivindicación 55, en donde las células objetivo son células sinoviales inflamatorias**
- 61 El método de la reivindicación 55, que comprende adicionalmente suministrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un segundo anticuerpo que promueve la muerte celular de las células objetivo**

- 62 El método de la reivindicación 55, que comprende adicionalmente administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico
- 63 El método de la reivindicación 62, en donde el agente terapéutico es bisindolilmaleimida o metotrexato
- 64 El método de la reivindicación 55, en donde la enfermedad inflamatoria o enfermedad autoinmune es artritis reumática
- 65 Un método para tratar un sujeto que tiene una enfermedad inflamatoria o una enfermedad auto inmune, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva del anticuerpo de la reivindicación 14 en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva del anticuerpo induce selectivamente la muerte celular de las células objetivo
- 66 Un método de inducir de manera selectiva la muerte celular en células objetivo que comprende las etapas de
- (a) transfectar las células objetivo con un vector que comprende un ácido nucleico que codifica para receptor DR5 de TRAIL expresable,
 - (b) expresar en dichas células un receptor DR5 TRAIL, y

(c) poner en contacto dichas células con un anticuerpo inductor de muerte celular de acuerdo con la reivindicación 1

67 Un método de inducir de manera selectiva la muerte celular en células objetivo que comprende las etapas de

(a) transfectar las células objetivo con un vector que comprende un ácido nucleico que codifica para un receptor DR5 de TRAIL expresable,

(b) expresar en dichas células un receptor DR5 de TRAIL, y

(c) contactar dichas células con el anticuerpo de la reivindicación 14

68 Un ácido nucleico aislado, que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo capaz de ligar específicamente el receptor DR5 del TRAIL y capaz de inducir la muerte celular de células objetivo que expresan DR5, en donde dicho anticuerpo no liga a receptores DR4, DcR1 ó DcR2 receptores de TRAIL

69 Un ácido nucleico aislado de la reivindicación 68, en donde dicho anticuerpo tiene la misma especificidad epítipo como un anticuerpo monoclonal producido por el hibridoma TRA-8 de ratón-ratón que tiene el Número de Acceso de ATCC PTA-1428

- 70 El ácido nucleico aislado de la reivindicación 68, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal producido por el hibndoma del TRA-8 de ratón-ratón que tiene un Número de Acceso de ATCC PTA-1428, o un equivalente funcional del mismo
- 71 El ácido nucleico aislado de la reivindicación 69, en donde la cadena pesada de inmunoglobulina comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de
- (a) una región variable la cual consiste de residuos de aminoácido 1 a 119 de secuencia SEQ IN NO 31 o un equivalente funcional del mismo,
 - (b) una región variable la cual consiste de residuos de aminoácido 1 a 119 de secuencia SEQ ID NO 56 un equivalente funcional del mismo,
 - (c) una región variable la cual consiste de residuos de aminoácido 1 a 119 de secuencia SEQ IN NO 59 o un equivalente funcional del mismo,
 - (d) una región variable la cual consiste de residuos de aminoácido 1 a 119 de secuencia SEQ IN NO 60 o un equivalente funcional del mismo,
 - (e) una región variable la cual consiste de residuos de aminoácido 1 a 119 de secuencia SEQ IN NO 61 o un equivalente funcional del mismo

- 72 El ácido nucleico aislado de la reivindicación 71, en donde dicha cadena pesada de inmunoglobulina comprende una región constante de cadena pesada de una inmunoglobulina humana G1
- 73 El ácido nucleico aislado de la reivindicación 69, en donde la cadena pesada de inmunoglobulina comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de
- (a) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* JM109/pHB14 (FERM BP-7556) o un equivalente funcional del mismo,
 - (b) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* JM109/pHA15 (FERM BP-7555) o un equivalente funcional del mismo,
 - (c) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* JM109/pHC10 (FERM BP-7557) o un equivalente funcional del mismo,
 - (d) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* JM109/pHD21 (FERM BP-7558) o un equivalente funcional del mismo,
 - (e) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* JM109/pHM11 (FERM BP-7559) o un equivalente funcional del mismo,

tiene el Número de Acceso de ATTC No PTA-1428 o un equivalente funcional del mismo

80 El polipéptido purificado de la reivindicación 78, en donde la inmunoglobulina de cadena pesada comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de

- (a) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 119 de secuencia SEQ ID NO 31 o un equivalente funcional del mismo,
- (b) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 119 de secuencia SEQ ID NO 56 o un equivalente funcional del mismo,
- (c) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 119 de secuencia SEQ ID NO 59 o un equivalente funcional del mismo,
- (d) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 119 de secuencia SEQ ID NO 60 o un equivalente funcional del mismo,
- (e) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 119 de secuencia SEQ ID NO 61 o un equivalente funcional del mismo

81 El polipéptido purificado de la reivindicación 80, en donde la inmunoglobulina de cadena pesada comprende una región constante de una cadena pesada de inmunoglobulina humana G1

82 El polipéptido purificado de la reivindicación 78, en donde la inmunoglobulina de cadena pesada comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de

- (a) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* JM109/pHB14 (FERM BP-7556) o un equivalente funcional del mismo,
- (b) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* JM109/pHA15 (FERM BP-7555) o un equivalente funcional del mismo,
- (c) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* JM109/pHC10 (FERM BP-7557) o un equivalente funcional del mismo,
- (d) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* JM109/pHD21 (FERM BP-7558) o un equivalente funcional del mismo,
- (e) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* JM109/pHM11 (FERM BP-7559) o un equivalente funcional del mismo

83 El péptido purificado de la reivindicación 82 en donde de la inmunoglobulina de cadena pesada comprende una región constante de una cadena pesada de inmunoglobulina humana G1

- 84 Un ácido nucleico aislado, que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una inmunoglobulina de cadena liviana de un anticuerpo capaz de ligar específicamente receptores DR5 de TRAIL y capaz de inducir la muerte celular de células objetivo que expresan DR5, en donde dicho anticuerpo no liga receptores DR4, DcR1 ó DcR2 de TRAIL
- 85 El ácido nucleico aislado de la reivindicación 84, en donde el anticuerpo tiene la misma especificidad epítipo de un anticuerpo monoclonal producido por el híbrdoma TRA-8 de ratón-ratón que tiene un Número de Acceso de ATCC No PTA-1428
- 86 El ácido nucleico aislado de la reivindicación 84, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal producido por el híbrdoma TRA-8 de ratón-ratón que tiene un Número de Acceso ATCC de No PTA-1428 o un equivalente funcional del mismo
- 87 El ácido nucleico aislado de la reivindicación 85, en donde la inmunoglobulina de cadena liviana comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de
- (a) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 108 de secuencia SEQ ID NO 46 o equivalentes funcionales del mismo,
 - (b) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 108 de secuencia SEQ ID NO 72 o equivalentes funcionales del mismo,

- (c) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 108 de secuencia SEQ ID NO 73 o equivalentes funcionales del mismo,
- (d) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 108 de secuencia SEQ ID NO 74 o equivalentes funcionales del mismo,
- (e) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 108 de secuencia SEQ ID NO 75 o equivalentes funcionales del mismo,
- (f) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 108 de secuencia SEQ ID NO 76 o equivalentes funcionales del mismo

88 El ácido nucleico aislado de la reivindicación 87, en donde la inmunoglobulina de cadena liviana comprende una región constante e una cadena kappa de inmunoglobulina humana

89 El ácido nucleico aislado de la reivindicación 85, en donde la inmunoglobulina de cadena liviana comprende una región variable ligada a una región constante, en donde la región constante es seleccionada del grupo que consiste de

- (a) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M2-I-4 (FERM BP-7563) o un equivalente funcional del mismo,
- (b) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M1-2-2 (FERM BP-7562) o un equivalente funcional del mismo,

- (c) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M3-3-22 (FERM BP-7564) o un equivalente funcional del mismo,
 - (d) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M4-5-3-1 (FERM BP-7565) o un equivalente funcional del mismo, y
 - (e) una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M6-1-4-1 (FERM BP-7566) o un equivalente funcional del mismo
- 90 El ácido nucleico aislado de la reivindicación 89, en donde la inmunoglobulina de cadena liviana comprende una región constante de una cadena kappa de inmunoglobulina humana
- 91 Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 85 y un elemento regulador operablemente ligado al ácido nucleico
- 92 Una célula cultivada que comprende un vector de la reivindicación 91
- 93 Un polipéptido purificado que comprende una secuencia de aminoácido de una inmunoglobulina de cadena liviana de un anticuerpo capaz de ligar específicamente el receptor DR5 TRAIL y capaz de inducir la muerte celular

de células objetivo que expresan DR5, en donde el anticuerpo no liga receptores DR4, DcR1 o DcR2 de TRAIL

- 94 El polipéptido purificado de la reivindicación 93, en donde el anticuerpo tiene la misma especificidad epítipo de un anticuerpo monoclonal producido por el hibndoma TRA-8 de ratón-ratón que tiene el Número de Acceso de ATCC No PTA-1428
- 95 El polipéptido purificado de la reivindicación 93, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal producido por el hibndoma TRA-8 de ratón-ratón que tiene el Número de Acceso de ATCC No PTA-1428 o un equivalente funcional del mismo
- 96 El polipéptido purificado de la reivindicación 94, en donde la inmunoglobulina de cadena liviana comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de
 - (a) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 108 de secuencia SEQ ID NO 46 o un equivalente funcional del mismo,
 - (b) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 108 de secuencia SEQ ID NO 72 o un equivalente funcional del mismo,
 - (c) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 108 de secuencia SEQ ID NO 73 o un equivalente funcional del mismo,

- (d) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 108 de secuencia SEQ ID NO 74 o un equivalente funcional del mismo,
 - (e) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 108 de secuencia SEQ ID NO 75 o un equivalente funcional del mismo, y
 - (f) una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 1 a 108 de secuencia SEQ ID NO 76 o un equivalente funcional del mismo
- 97 El polipéptido purificado de la reivindicación 96, en donde la inmunoglobulina de cadena liviana comprende una región constante de cadena kappa de inmunoglobulina humana
- 98 El polipéptido purificado de la reivindicación 94, en donde la inmunoglobulina de cadena liviana ligando a una región constante seleccionada del grupo que consiste de
- (a) una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M2-1-4 (FERM BP-7563) o un equivalente funcional del mismo,
 - (b) una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M1-2-2 (FERM BP-7562) o un equivalente funcional del mismo,

- (c) una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M3-3-22 (FERM BP-7564) o un equivalente funcional del mismo,
- (d) una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M4-5-3-1 (FERM BP-7565) o un equivalente funcional del mismo, y
- (e) una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M6-1-4-1 (FERM BP-7566) o un equivalente funcional del mismo

99 El polipéptido purificado de la reivindicación 98 en donde de la inmunoglobulina de cadena liviana comprende una región constante de una inmunoglobulina humana de cadena kappa

100 Un proceso para producir el anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende las etapas de

- (a) transformar una célula huésped con un primer vector que codifica una inmunoglobulina de cadena liviana de un anticuerpo, una inmunoglobulina de cadena pesada, o ambas,

- (b) opcionalmente, transformar la célula huésped con un segundo vector que codifica la cadena liviana o la cadena pesada de la etapa (a) si cualquiera está ausente de dicho primer vector,
- (c) incubar la célula huésped transformada bajo condiciones que permita la expresión de la inmunoglobulina de cadena liviana o la inmunoglobulina de cadena pesada, y
- (d) aislar el anticuerpo de la célula huésped o del medio de la célula de huésped

- 101 Un kit comercial para inducir apoptosis que comprende el anticuerpo de la reivindicación 1 en un contenedor
- 102 Un kit comercial para inducir apoptosis que comprende el anticuerpo de la reivindicación 14 en un contenedor
- 103 Un proceso para incrementar niveles de NFkB en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con una cantidad efectiva del anticuerpo de la reivindicación 1

- 104 Un proceso para incrementar los niveles de NFkB en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con una cantidad efectiva del anticuerpo de la reivindicación 14
- 105 El anticuerpo de la reivindicación 14, en donde el anticuerpo comprende
- (a) una cadena pesada, en donde la cadena pesada comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de los residuos de aminoácido 1 – 119 de la secuencia SEQ ID NO 31 o un equivalente funcional del mismo, residuos de aminoácido 1 – 119 de la secuencia SEQ ID NO 56 o un equivalente funcional del mismo, residuos de aminoácido 1 – 119 de la secuencia SEQ ID NO 59 o un equivalente funcional del mismo, residuos de aminoácido 1 – 119 de la secuencia SEQ ID NO 60 o un equivalente funcional del mismo, y residuos de aminoácido 1 – 119 de la secuencia SEQ ID NO 61 o un equivalente funcional del mismo, y
 - (b) una cadena liviana, en donde la cadena liviana comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de residuos de aminoácidos 1 – 108 de la secuencia SEQ ID NO 4 o un equivalente funcional del mismo, residuos de aminoácidos 1 – 108 de secuencia SEQ ID NO 72 o un equivalente funcional del mismo, residuos de aminoácidos 1 – 108 de secuencia SEQ ID NO 73 o un equivalente

funcional del mismo, residuos de aminoácido 1 – 108 de secuencia SEQ ID NO 74 o un equivalente funcional del mismo, residuos de aminoácido 1 – 108 de secuencia SEQ ID NO 75 o un equivalente funcional del mismo, y residuos de aminoácido 1 – 108 de secuencia SEQ ID NO 76 o un equivalente funcional del mismo

- 106 El anticuerpo de la reivindicación 105, en donde la cadena pesada comprende una región constante de una cadena pesada de inmunoglobulina humana G1, en donde dicha cadena liviana comprende una región constante de una cadena liviana de inmunoglobulina kappa
- 107 El anticuerpo purificado de la reivindicación 14, en donde el anticuerpo comprende
- (a) una cadena pesada, en donde la cadena pesada comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* JM109/pHB14 (FERM BP-7556) o un equivalente funcional del mismo, una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* JM109/pHA15 (FERM BP-7555) o un equivalente funcional del mismo, una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del

inserto de un vector cargado por *E coli* JM109/pHC10 (FERM BP-7558) o un equivalente funcional del mismo, y una región variable codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* JM109/pHM11 (FERM BP-7559) o un equivalente funcional del mismo y

- (b) una cadena liviana, en donde la cadena liviana comprende una región variable ligado a una región constante seleccionada del grupo que consiste de una región variable ligada a una región constante codificada por una secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M2-1-4 (FERM BP-7563) o un equivalente funcional del mismo, una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M1-2-2 (FERM BP-7562) o un equivalente funcional del mismo, una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M3-3-22 (FERM BP-7564) o un equivalente funcional del mismo, una región variable ligada a una región constante codificada por una secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M4-5-3-1 (FERM BP-7565) o un equivalente funcional del mismo, y una

(c) región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia de nucleótidos del inserto de un vector cargado por *E coli* DH5 α /pHSG/M6-1-4-1 (FERM BP-7566) o un equivalente funcional del mismo

- 108 El anticuerpo purificado de la reivindicación 107, en donde la cadena pesada comprende una región constante de una cadena pesada de inmunoglobulina humana G1, en donde la cadena liviana comprende una región constante de una cadena liviana de inmunoglobulina humana kappa
- 109 Un método para inducir selectivamente a muerte celular de células objetivo que expresan DR5, que comprende contactar las células objetivo con una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 105
- 110 Un proceso para inhibir la proliferación de células objetivo que expresan DR5, que comprende contactar las células objetivo con una cantidad terapéutica de un anticuerpo de la reivindicación 105
- 111 Un proceso para tratar un sujeto con una enfermedad relacionada con apoptosis que comprende contactar un tejido objetivo del sujeto con una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 105

- 112 Un método para tratar un sujeto con cáncer que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva del anticuerpo de la reivindicación 105, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva del anticuerpo induce selectivamente muerte celular de células de cáncer
- 113 Un método para tratar un sujeto con una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmune, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 105, en donde la cantidad terapéutica del anticuerpo induce selectivamente a la muerte celular de células objetivo
- 114 Una *E coli* transformada seleccionada del grupo que consiste de *E coli* JM109/pHB14 (FERM BP-7556), *E coli* JM109/pHA15 (FERM BP-7555), *E coli* JM109/pHC10 (FERM BP-7557), *E coli* JM109/pHD21 (FERM BP-7558), y *E coli* JM109/pHM11 (FERM BP-7559)
- 115 Un vector que comprende un ácido nucleico que codifica una región variable de una inmunoglobulina de cadena pesada, en donde el vector esta presente en la *E coli* transformada de la reivindicación 114
- 116 Una *E coli* transformada del grupo que consiste de *E coli* DH5a/pHSG/M2-1-4 (FERM BP-7563), *E coli* DHa/pHSG/M1-2-2 (FERM BP-7562), *E coli*

DH5 α /pHSG/M3-3-22 (FERM BP-7564), *E coli* DH5 α /pHSG/M4-5-3-1 (FERM BP-7565), y *E coli* DH5 α /pHSG/M6-1-4-1 (FERM BP-7566)

- 117 Un vector que comprende un ácido nucleico que codifica una región variable de una inmunoglobulina de cadena pesada, en donde el vector esta presente en la *E coli* transformada de la reivindicación 116
- 118 El anticuerpo purificado de la reivindicación 14, en donde el anticuerpo comprende
- (a) una inmunoglobulina de cadena pesada, en donde la cadena pesada comprende una región variable que tiene la región marco de formula general región marco-1-CDR1 región marco -2-CDR2 región marco -3-CDR3 región marco 4, el CDR1 que consiste de residuos de aminoácido 1-5 de secuencia SEQ ID No 25, el CDR2 que consiste de residuos de aminoácido 1-17 de secuencia SEQ ID No 26, y el CDR3 que consiste de residuos de aminoácido 1-10 de secuencia SEQ ID NO 27, y
 - (b) Una inmunoglobulina de cadena liviana, en donde la cadena liviana comprende una región variable que tiene la región marco de formula general 5-CDR-4-región marco 6-CDR5 región marco 7-CDR6-región marco 8, el CDR4 que consiste de residuos de aminoácido 1-11 de secuencia SEQ ID NO 28, el CDR5 que consiste de residuos de

aminoácidos 1-7 de secuencia SEQ ID NO 29, y el CDR6 qu³¹ consiste
de residuos de aminoácidos 1-8 de secuencia SEQ ID NO 30

COLO 13529-841-001-4
DEMWP13529/ ID 18

1059
1055

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

417 800176080-2

Radicación 02100106 00000005 Folios. 33
Fecha (AMB): 2004-08-27 17:23:06
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 04 - 63,278
FECHA AGOSTO 10 DE 2004

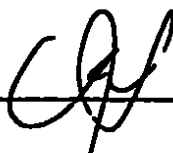
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23490088	10/08/2004	43 469 600 00

CONCEPTO

CANT	DETALLE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	97,000 00
		TOTAL :	\$ 97 000 00

SOM OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

66 13529-841-0014