



No. 11-064204- -00009-0000

Fecha: 2013-07-17 16:32:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

As. 116.576

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **11-64204-** solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH INC.**, Título **ANTICUERPOS ANTI-PD-L1 Y METODOS PARA MEJORAR LA FUNCIÓN DE LAS CELULAS T**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 4359 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 5 de Marzo de 2013.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, nos permitimos presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 77 reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción. Adjuntamos el recibo correspondiente a las reivindicaciones adicionales.

Nos permitimos solicitar el cambio del título de la presente invención por **“ANTICUERPOS ANTI-PD-L1 Y METODOS PARA MEJORAR LA FUNCIÓN DE LAS CELULAS T”**, en respuesta a la objeción del señor Examinador.

La anterior reivindicación 80, relacionada con una excepción a la patentabilidad, ha sido eliminada del pliego reivindicatorio en cumplimiento con los requerimientos de

su Despacho. Por tanto, consideramos que la totalidad del pliego reivindicatorio es patentable.

Como primera medida, nos permitimos informar al señor Examinador que la nueva reivindicación 1 ha sido modificada de manera tal que especifica que el polipéptido aislado de región variable de cadena pesada se une específicamente a PD-L1. En este sentido, la reivindicación 1 se encuentra referida a un polipéptido de cadena pesada que comprende las secuencias CDRs de SEQ ID Nos: 1 a 3.

Partiendo de lo anteriormente expuesto, y de las objeciones de su Despacho, consideramos pertinente hacer énfasis en que la descripción demuestra de manera clara que un polipéptido de cadena pesada que comprende las secuencias de CDR de SEQ ID Nos: 1 a 3 puede ser combinado con múltiples cadenas ligeras con el fin de producir un anticuerpo funcional que se una a PD-L1.

Ahora bien, el señor Examinador puede notar que la secuencia correspondiente a SEQ ID NO: 1 permite la presencia de una única variación en la cadena pesada que la contiene, mientras que la SEQ ID NO: 2 presenta dos variaciones posibles, y la SEQ ID NO: 3 no contiene ninguna posibilidad de variación; lo anterior teniendo en cuenta que cada una de las variaciones posibles se encuentra debidamente especificada en el pliego reivindicatorio. De esta manera, es claro que el normalmente versado en la materia se encuentra cuenta con la información requerida para realizar una selección entre las alternativas presentadas para las respectivas secuencias SEQ ID NO: 1 y 2, mientras que conservaría la SEQ ID NO: 3 intacta debido a que esta última es determinante para la especificidad de unión de la secuencia polipeptídica a PD-L1.

En contraste con lo anterior, es claro que las secuencias correspondientes al polipéptido de cadena ligera presentan una tasa de variación sustancialmente mayor (11 puntos de variación) debido a la versatilidad que caracteriza a las mismas, es decir, a la diversidad de posibilidades de combinación existente de dichas cadenas ligeras con las cadenas pesadas con el fin de obtener anticuerpos con actividad anti-PD-L1. Así las cosas, partiendo de las divulgaciones de la presente solicitud, el versado en la materia se encuentra en capacidad de realizar una selección entre las diversas posibilidades de variación de dichas secuencias de cadena ligera, obteniendo así, un

polipéptido funcional que al ser combinado con el polipéptido de cadena pesada deriva en la obtención de un anticuerpo anti-PD-L1 igualmente funcional.

En consecuencia, el polipéptido de cadena pesada revelado en la reivindicación 1 cuenta con la capacidad de ser combinado con 358,400 cadenas ligeras diferentes, mientras mantiene su especificidad y actividad por el epítipo PD-L1, lo cual se debe fundamentalmente a que la cadena pesada es la responsable de determinar la especificidad de unión.

Así las cosas, consideramos que el lenguaje empleado como parte del pliego reivindicatorio corresponde a una justa generalización de las enseñanzas de la descripción y del alcance de la invención, y por tanto, solicitamos la aceptación del mismo como claro y conciso.

En relación con la anterior reivindicación 30 la misma ha sido modificada con el fin de incluir la materia revelada por las anteriores reivindicaciones 31 a 33 en respuesta a la objeción del señor Examinador. Así, la nueva reivindicación 30 establece,

30. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 25 o 28, en donde el fragmento de unión del anticuerpo o antígeno presenta una función efectora reducida o mínima que resulta de una mutación Fc no efectora seleccionada de N297A o D265A/N297A, o como resultado de aglicosilación.

Ahora bien, nos permitimos informar a su Despacho que se ha eliminado toda alusión a porcentajes de homología en el pliego reivindicatorio, y por tanto, damos por superada la objeción al respecto.

En cuanto a la materia revelada por las anteriores reivindicaciones 49 a 60 consideramos que la misma es plenamente comprendida por el normalmente versado en la materia a la luz de las enseñanzas de la descripción y los conocimientos generales del campo técnico. Así las cosas, consideramos que el lenguaje empleado en dichas reivindicaciones es completamente claro y conciso, y va acorde al concepto inventivo que caracteriza a la presente invención.

De manera similar, consideramos que la anterior reivindicación 61 es completamente clara para el normalmente versado en la materia, toda vez que la descripción establece la viabilidad de cualquier vector con el fin de llevar a cabo la amplificación de la secuencia de ADN y la expresión del ácido nucleico que codifica los anticuerpos anti-PD-L1 reivindicados. En este sentido, vale la pena hacer claridad en que el versado en la materia tiene conocimiento de los vectores de utilidad para llevar a cabo dichos procesos generales, y además, es consciente de que la selección del vector depende en gran medida de la célula huésped que es empleada. Por tanto, especificar un único tipo de vector contravendría las enseñanzas de la descripción, y restringiría de manera injusta la presente invención.

Finalmente, la anterior reivindicación 73 ha sido eliminada del pliego reivindicatorio en respuesta a la objeción impuesta por su Despacho.

De esta manera, solicitamos respetuosamente al señor Examinador aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso, ya que el mismo cumple con los requisitos estipulados en la Decisión 486.

Novedad

Teniendo en cuenta que se eliminó toda alusión a porcentajes de identidad de secuencia, la nueva reivindicación 31 (anterior reivindicación 35 objetada por su Despacho), establece lo siguiente:

31. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno, en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una secuencia de región variable de cadena ligera, en donde:

(a) la cadena pesada comprende una HVR-H1, HVR-H2 y una HVR-H3, que tienen la secuencia GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:15), AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:16) y RHWPGGFDY (SEQ ID NO:3), respectivamente, y

(b) la cadena ligera comprende una HVR-L1, HVR-L2 y una HVR-L3, que tienen la secuencia RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:17), SASFLYS (SEQ ID NO:18) y QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 19), respectivamente.

Así las cosas, notamos que la referencia D1 (US20080175847) no anticipa de manera alguna un anticuerpo anti-PD-L1 que comprende la siguiente caracterización estructural:

- a) HVR-H1: GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:15)
- b) HVR-H2: AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:16)
- c) HVR-H3: RHWPGGFDY (SEQ ID NO:3)
- d) HVR-L1: RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:17)
- e) HVR-L2: SASFLYS (SEQ ID NO:18)
- f) HVR-L3: QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 19)

al tener en cuenta que, como fue aceptado por su Despacho, la referencia D1 divulga anticuerpos anti-DLL4 que comprenden la siguiente estructura:

- a) HVR-H1: GFTFTDNWIS
- b) HVR-H2: GYISPNSGFTYYADSVKG
- c) HVR-H3: DNEGGYFDY
- d) HVR-L1: RASQDVSTAVA
- e) HVR-L2: SASFLYS
- f) HVR-L3: QQSVNGPAT

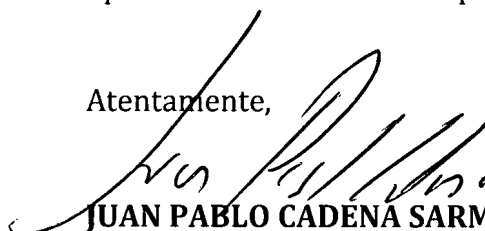
De esta manera, el anticuerpo revelado por la referencia D1 presenta una serie de diferencias estructurales (anteriormente resaltadas) en relación con el anticuerpo anti-PD-L1 acá reivindicado, y por tanto, dicha referencia no afecta la novedad de la presente invención.

Sumado a lo anterior, es evidente que la referencia D1 no contempla una enseñanza, o sugerencia, relacionada con el desarrollo de un anticuerpo anti-PD-L1 que presente específicamente las seis secuencias de HVR acá reivindicadas, y por tanto, no existe motivación alguna para llegar a las enseñanzas de la presente invención.

Finalmente, deseamos resaltar que la correspondiente solicitud US fue concedida bajo el No. 8,217,149 lo cual es un indicativo de la patentabilidad de la invención más aun cuando su Despacho tiene en cuenta el examen de patentabilidad llevado a cabo por dicha oficina en vista del trámite acelerado de patentes.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido aislado de región variable de cadena pesada que se une específicamente a PD-L1 que comprende una secuencia HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3, en donde:

- (a) la secuencia HVR-H1 es GFTFSX₁SWIH (SEQ ID NO: 1);
- (b) la secuencia HVR-H2 es AWIX₂PYGGSX₃YYADSVKG (SEQ ID NO:2);
- (c) la secuencia HVR-H3 es RHWPGGFDY (SEQ ID NO:3);

en donde adicionalmente: X₁ es D o G; X₂ es S o L; X₃ es T o S.

2. El polipéptido de la reivindicación 1 en donde X₁ es D; X₂ es S y X₃ es T.
3. El polipéptido de la reivindicación 1 que además comprende secuencias marco de región variable de cadena pesada yuxtapuestas entre las HVR de acuerdo con la fórmula: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4).
4. El polipéptido de la reivindicación 3 en donde las secuencias marco se derivan de secuencias marco de consenso humanas.
5. El polipéptido de la reivindicación 4 en donde las secuencias marco son marcos de consenso del subgrupo III de VH.
6. El polipéptido de la reivindicación 5 en donde una o más de las secuencias marco es la siguiente:

HC-FR1 es EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:4)

HC-FR2 es WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO: 5)

HC-FR3 es RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:6)

HC-FR4 es WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO : 7).

7. El polipéptido aislado de cadena pesada de la reivindicación 1 en combinación con una región variable de cadena ligera que comprende una HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3, en donde:

(a) la secuencia HVR-L1 es RASQX₄X₅X₆TX₇X₈A (SEQ ID NO:8);

(b) la secuencia HVR-L2 es SASX₉LX₁₀S, (SEQ ID NO: 9); y

(c) la secuencia HVR-L3 es QQX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄PX₁₅T (SEQ ID NO:10);

en donde adicionalmente: X₄ es D o V; X₅ es V o I; X₆ es S o N; X₇ es A o F; X₈ es V o L; X₉ es F o T; X₁₀ es Y o A; X₁₁ es Y, G, F, o S; X₁₂ es L, Y, F o W; X₁₃ es Y, N, A, T, G, F o I; X₁₄ es H, V, P, T o I; X₁₅ es A, W, R, P o T.

8. El polipéptido de la reivindicación 7, en donde X₄ es D; X₅ es V; X₆ es S; X₇ es A; X₈ es V; X₉ es F; X₁₀ es Y; X₁₁ es Y; X₁₂ es L; X₁₃ es Y; X₁₄ es H; X₁₅ es A.
9. El polipéptido de la reivindicación 7 que además comprende secuencias marco de región variable de cadena ligera yuxtapuestas entre las HVR de acuerdo con la fórmula: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4).
10. El polipéptido de la reivindicación 9 en donde las secuencias marco se derivan de secuencias marco de consenso humanas.
11. El polipéptido de la reivindicación 10 en donde las secuencias marco son marcos de consenso kappa I de VL.
12. El polipéptido de la reivindicación 11 en donde una o más de las secuencias marco es la siguiente:

LC-FRL es DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:11);
 LC-FR2 es WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 12);
 LC-FR3 es GVPSRFGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:13);
 LC-FR4 es FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:14).

13. Un anticuerpo anti-PD-L1 aislado o fragmento de unión a antígeno, en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y de cadena ligera, en donde:

(a) la cadena pesada comprende una HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3, en donde además:

- (i) la secuencia HVR-H1 es GFTFSX₁SWIH (SEQ ID NO: 1);
- (ii) la secuencia HVR-H2 se AWIX₂PYGGSX₃YYADSVKG (SEQ ID NO:2);
- (iii) la secuencia HVR-H3 es RHWPGGFDY (SEQ ID NO:3); y

(b) la cadena ligera comprende una HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3, en donde además:

- (iv) la secuencia HVR-L1 es RASQX₄X₅X₆TX₇X₈A (SEQ ID NO:8);
- (v) la secuencia HVR-L2 es SASX₉LX₁₀S (SEQ ID NO: 9);

(vi) la secuencia HVR-L3 es QQX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄PX₁₅T (SEQ ID NO:10);

en donde: X₁ es D o G; X₂ es S o L; X₃ es T o S; X₄ puede ser D o V; X₅ puede ser V o I; X₆ puede ser S o N; X₇ puede ser A o F; X₈ puede ser V o L; X₉ puede ser F o T; X₁₀ puede ser Y o A; X₁₁ puede ser Y, G, F, o S; X₁₂ puede ser L, Y, F o W; X₁₃ puede ser Y, N, A, T, G, F o I; X₁₄ puede ser H, V, P, T o I; X₁₅ puede ser A, W, R, P o T.

14. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 13 en donde X₁ es D; X₂ es S y X₃ es T.

15. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 13, en donde X₄ = D, X₅ = V, X₆ = S, X₇ = A y X₈ = V, X₉ = F, y X₁₀ = Y, X₁₁ = Y, X₁₂ = L, X₁₃ = Y, X₁₄ = H y X₁₅ = A.

16. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 13, en donde X₁ = D, X₂ = S y X₃ = T, X₄ = D, X₅ = V, X₆ = S, X₇ = A y X₈ = V, X₉ = F, y X₁₀ = Y, X₁₁ = Y, X₁₂ = L, X₁₃ = Y, X₁₄ = H y X₁₅ = A.

17. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 13-16, que además comprende:

(a) secuencias marco de región variable de cadena pesada yuxtapuestas entre las HVR de acuerdo con la fórmula: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4), y

(b) secuencias marco de región variable de cadena ligera yuxtapuestas entre las HVR de acuerdo con la fórmula: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4).

18. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 17 en donde las secuencias marco se derivan de secuencias marco de consenso humanas.

19. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 18 en donde las secuencias marco de región variable de cadena pesada son marcos de consenso del subgrupo III de VH.

20. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 19, en donde una o más de las secuencias marco es la siguiente:

HC-FR1 es EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:4);

HC-FR2 es WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO:5);

HC-FR3 es RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:6);

HC-FR4 es WGQGLTVTVSA (SEQ ID NO:7).

21. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 18 en donde las secuencias marco de región variable de cadena ligera son marcos de consenso kappa I de VL.

22. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 21 en donde una o más de las secuencias marco es la siguiente:

LC-FR1 es DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:11);

LC-FR2 es WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12);

LC-FR3 es GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:13); y

LC-FR4 FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:14).

23. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 18 en donde:

(a) las secuencias marco de cadena pesada variable son los siguientes:

(i) HC-FR1 es EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:4);

(ii) HC-FR2 es WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO:5);

(iii) HC-FR3 es RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:6);

(iv) HC-FR4 es WGQGLTVTVSA (SEQ ID NO:7); y

(b) las secuencias marco de cadena ligera variable son los siguientes:

(i) LC-FR1 es DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:11);

(ii) LC-FR2 es WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12);

(iii) LC-FR3 es GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:13);

(iv) LC-FR4 es FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:14).

24. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 23 que además comprende una región constante humana.

25. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 24, en donde la región constante se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

26. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 25 en donde la región constante es IgG1.

27. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 23, que además comprende una región constante murina.

28. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 27 en donde la región constante se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2A, IgG2B e IgG3.
29. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 28, en donde la región constante es IgG2A.
30. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 25 o 28, en donde el fragmento de unión del anticuerpo o antígeno presenta una función efectora reducida o mínima que resulta de una mutación Fc no efectora seleccionada de N297A o D265A/N297A, o como resultado de aglicosilación.
31. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno, en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una secuencia de región variable de cadena ligera, en donde:
 - (a) la cadena pesada comprende una HVR-H1, HVR-H2 y una HVR-H3, que tienen la secuencia GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:15), AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:16) y RHWPGGFDY (SEQ ID NO:3), respectivamente, y
 - (b) la cadena ligera comprende una HVR-L1, HVR-L2 y una HVR-L3, que tienen la secuencia RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:17), SASFLYS (SEQ ID NO:18) y QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 19), respectivamente.
32. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de las reivindicaciones 31, que además comprende:
 - (a) secuencias marco de región variable de cadena pesada (VH) marco yuxtapuestas entre las HVR de acuerdo con la fórmula: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4), y
 - (b) secuencias marco de región variable de cadena ligera (VL) yuxtapuestas entre las HVR de acuerdo con la fórmula: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4).
33. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 32, que además comprende una región marco VH y una región marco VL derivada de una secuencia de consenso humana.
34. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 33, en donde la secuencia marco VH se deriva de una secuencia del subgrupo I, II o III de Kabat.

35. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 34, en donde la secuencia marco VH es una secuencia marco de consenso del subgrupo III de Kabat.

36. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 35 en donde las secuencias marco VH son las siguientes:

HC-FR1 es EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:4);

HC-FR2 es WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO:5);

HC-FR3 es RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:6);

HC-FR4 es WGQGTTLTVSA (SEQ ID NO:7).

37. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 33, en donde la secuencia marco VL se deriva de una secuencia Kabat del subgrupo kappa I, II, III.

38. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 37 en donde la secuencia de marco VL es una secuencia marco de consenso Kabat kappa I.

39. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 38 en donde las secuencias marco VL son las siguientes:

LC-FR1 es DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:11);

LC-FR2 es WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12);

LC-FR3 es GVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:13);

LC-FR4 es FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:14).

40. Un anticuerpo anti-PD-L1 aislado o fragmento de unión a antígeno, en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una secuencia de región variable de cadena ligera, en donde:

(a) la cadena pesada comprende la secuencia:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAVISP
YGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFD
YWGQGTTLTVSA (SEQ ID NO:20), y

(b) la cadena ligera comprende la secuencia:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLY
SGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQYLYH PATFGQGTKVEIKR
(SEQ ID NO:21).

13

41. Una composición que comprende el anticuerpo anti-PD-L1 o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 13-40 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
42. Un ácido nucleico aislado que codifica el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-12.
43. Un ácido nucleico aislado que codifica una secuencia variable de cadena ligera o de cadena pesada de un anticuerpo anti-PD-L1 o fragmento de unión a antígeno, en donde:
 - (a) la cadena pesada comprende una secuencia HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:15), AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:16) y RHWPGGFDY (SEQ ID NO:3), respectivamente, o
 - (b) la cadena ligera comprende una secuencia HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:17), SASFLYS (SEQ ID NO:18) y QQYLYHPAT (SEQ ID NO:19), respectivamente.
44. El ácido nucleico de la reivindicación 43, en donde el anticuerpo anti-PD-L1 además comprende una región marco VL y una región marco VH derivada de una secuencia de consenso humana.
45. El ácido nucleico de la reivindicación 44, en donde la secuencia VH se deriva de una secuencia del subgrupo I, II o III de Kabat.
46. El ácido nucleico de la reivindicación 44, en donde la secuencia VL se deriva de una secuencia del subgrupo I, II, III o IV de Kabat.
47. El ácido nucleico de la reivindicación 43, en donde el anticuerpo anti-PD-L1 comprende una región constante derivada de un anticuerpo murino.
48. El ácido nucleico de la reivindicación 43, en donde el anticuerpo anti-PD-L1 comprende una región constante derivada de un anticuerpo humano.
49. El ácido nucleico de la reivindicación 48, en donde la región constante es IgG1.
50. El ácido nucleico de la reivindicación 49, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno presenta función efectora reducida o mínima resultante una mutación Fc no efectora seleccionada de N297A o D264A/N2987A o resultante de aglicosilación.

51. Un vector que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 42-50.
52. Una célula huésped que comprende el vector de la reivindicación 51.
53. La célula huésped de la reivindicación 52, que es procariota.
54. La célula huésped de la reivindicación 53 que es E. coli.
55. Un proceso para producir un anticuerpo anti-PD-L1 que comprende cultivar la célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 52-54 en condiciones adecuadas para la expresión del vector que codifica el anticuerpo anti-PD-L1 o fragmento de unión a antígeno, y la recuperación el anticuerpo o fragmento.
56. Un artículo de manufactura que comprende la composición de la reivindicación 41 y al menos un agente quimioterapéutico.
57. El artículo de manufactura de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el agente quimioterapéutico es gemcitabina.
58. Un artículo de manufactura que comprende la composición de la reivindicación 41 y al menos un agonista a una molécula co-estimuladora positiva.
59. Un artículo de manufactura que comprende la composición de la reivindicación 41 y al menos un antibiótico.
60. El artículo de manufactura de acuerdo con la reivindicación 59, en donde el antibiótico es un agente anti-viral.
61. El artículo de manufactura de acuerdo con la reivindicación 60, en donde agente anti-viral es un inhibidor de la transcriptasa inversa.
62. El artículo de manufactura de acuerdo con la reivindicación 61, en donde el inhibidor de la transcriptasa inversa es un inhibidor de la polimerasa.
63. El artículo de manufactura de acuerdo con la reivindicación 60, en donde el agente anti-viral es un inhibidor de la proteasa.
64. Un artículo de manufactura que comprende la composición de la reivindicación 41 y al menos una vacuna.
65. Un polipéptido aislado de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3, en donde:

15

- (a) la secuencia HVR-L1 es RASQX₄X₅X₆TX₇X₈A (SEQ ID NO:8);
- (b) la secuencia HVR-L2 es SASX₉LX₁₀S, (SEQ ID NO: 9); y
- (c) la secuencia HVR-L3 es QQX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄PX₁₅T (SEQ ID NO:10);

en donde además: X₄ es D o V; X₅ es V o I; X₆ es S o N; X₇ es A o F; X₈ es V o L; X₉ es F o T; X₁₀ es Y o A; X₁₁ es Y, G, F, o S; X₁₂ es L, Y, F o W; X₁₃ es Y, N, A, T, G, F o I; X₁₄ es H, V, P, T o I; X₁₅ es A, W, R, P o T.

66. El polipéptido de la reivindicación 65 en donde X₄ es D; X₅ es V; X₆ es S; X₇ es A; X₈ es V; X₉ es F; X₁₀ es Y; X₁₁ es Y; X₁₂ es L; X₁₃ es Y; X₁₄ es H; X₁₅ es A.

67. El polipéptido de la reivindicación 65 que además comprende secuencias marco de región variable de cadena ligera yuxtapuestas entre las HVR de acuerdo con la fórmula: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4).

68. El polipéptido de la reivindicación 67 en donde las secuencias marco se derivan de secuencias marco de consenso humanas.

69. El polipéptido de la reivindicación 68 en donde las secuencias marco son marcos de consenso kappa I de VL.

70. El polipéptido de la reivindicación 69, en donde una o más de las secuencias marco es la siguiente:

- LC-FR1 es DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:11);
- LC-FR2 es WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 12);
- LC-FR3 es GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:13);
- LC-FR4 es FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:14).

71. El polipéptido de cadena ligera aislado de la reivindicación 65 en combinación con una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3, en donde:

- (a) la secuencia HVR-H1 es GFTFSX₁SWIH (SEQ ID NO: 1);
- (b) la secuencia HVR-H2 es AWIX₂PYGGSX₃YYADSVKG (SEQ ID NO:2);
- (c) la secuencia HVR-H3 es RHWPGGFDY (SEQ ID NO:3);

en donde además: X₁ es D o G; X₂ es S o L; X₃ es T o S.

72. El polipéptido de la reivindicación 71 en donde X₁ es D; X₂ es S y X₃ es T.

73. El polipéptido de la reivindicación 71 que además comprende secuencias marco de región variable de cadena pesada yuxtapuestas entre las HVR de

acuerdo con la fórmula: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4).

74. El polipéptido de la reivindicación 73 en donde las secuencias marco se derivan de secuencias marco de consenso humanas.

75. El polipéptido de la reivindicación 74 en donde las secuencias marco son secuencias marco de consenso del subgrupo III de VH.

76. El polipéptido de la reivindicación 75, en donde una o más de las secuencias marco es la siguiente:

HC-FR1 es EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:4)

HC-FR2 es WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO: 5)

HC-FR3 es RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:6)

HC-FR4 es WGQGTTLVTVSA (SEQ ID NO : 7).

77. Un ácido nucleico aislado que codifica el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 65-76.