



No. 11-112591- -00006-0000

Fecha: 2013-06-11 15:28:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

As. 117.819

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **11-112591-** solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC.** Título **NUEVOS ANTICUERPOS ANTI- $\alpha 5\beta 1$ Y SUS USOS**

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 4821 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 12 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 treinta y una (31) 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.

Ahora bien, las reivindicaciones señaladas por corresponder a excepciones a la patentabilidad y a usos o segundos usos, han sido eliminadas en el nuevo pliego reivindicatorio con el fin de dar cumplimiento a los requerimientos de su Despacho. Por tanto, el pliego presentado es completamente patentable.

Claridad

El nuevo pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de hacer claridad en que la presente invención corresponde a anticuerpos anti-alfa5beta1 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos. De esta manera, la nueva reivindicación 1 establece:

1. *Un anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende:*

un dominio VL que comprende una CDR-L1 que comprende TL-S/T-S/P/T-Q/N-H-F/S-T/I-Y-K/T-I-G/D/S (SEQ ID NO:15); una CDR-L2 que comprende L/I-N/T-S-D/H/S-G/S-S/L/T-H/Y-N/K/Q/I-K/T-G/A-D/S/V (SEQ ID NO:16); una CDR-L3 que comprende G/A-S/A/Y-S/Y-Y-S/A/Y-S/Y/T-GY-V/I (SEQ ID NO:17); y

un dominio VH que comprende una CDR-H1 que comprende GFTFS-N/A-RW-I/V-Y (SEQ ID NO:18); una CDR-H2 que comprende GIKTKP-N/A/T-I/R-YAT-E/Q-YADSVKG (SEQ ID NO:19); y una CDR-H3 que comprende L/V-TG-M/K-R/K-YFDY (SEQ ID NO:20).

En este sentido, los anticuerpos revelados se encuentran debidamente caracterizados por su estructura, en términos de sus seis regiones CDR, lo cual cumple enteramente con los requisitos de su Despacho.

Notamos que el señor Examinador estableció lo siguiente:

La reivindicación 1 reclama un anticuerpo definido por sus 6 CDRs, en donde cada CDR tiene múltiples opciones de conformación. Debido a que solo unos anticuerpos de estructura VH y VL fueron ensayados (Figura 4), al reclamación del anticuerpos debe restringirse a las estructuras específicas ensayadas, definida por las secuencias de las regiones variables de cadena ligera y cadena pesada.

No compartimos la afirmación del señor Examinador toda vez que la totalidad de la materia revelada por la reivindicación 1 se encuentra debidamente sustentada en la descripción. En este sentido, los anticuerpos que hacen parte del alcance de dicha

reivindicación se encuentran debidamente definidos mediante la limitación de su estructura y su función biológica, es decir, su habilidad de unión al $\alpha 5\beta 1$ humano.

De esta manera, la descripción incluye por lo menos 17 anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ diferentes que se encuentran dentro del alcance de la reivindicación 1, y particularmente el ejemplo 2 de la misma proporciona el sustento requerido para la mención de once variantes del anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ h18C12.v3, al tener en cuenta que dicho ejemplo se relaciona directamente con la generación de dichas variantes.

Así las cosas, la descripción establece de manera clara y concisa que cada una de las variantes incluidas comprende por lo menos una sustitución aminoacídica en uno de sus CDRs, y que dichas mutaciones derivan en la unión recombinante a la integrina $\alpha 5\beta 1$ humana (Ver párrafo [0254] y Figura 3 de la publicación PCT). Sumado a lo anterior, al hacer una lectura de los párrafos [00255] y [00256] y de la figura 7 de la descripción es posible observar la generación de seis variantes adicionales del anticuerpo h18C12.v6, que fueron debidamente caracterizadas mediante sus propiedades de unión y su afinidad a $\alpha 5\beta 1$.

En consecuencia, las secuencias de los respectivos CDRs de las cadenas pesada y ligera de las 17 variantes de los anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ se encuentran debidamente caracterizadas en los ejemplos 1 a 3, y en los párrafos [00149] y [00250]-[00251], y por tanto, a partir de dichas enseñanzas el normalmente versado en la materia cuenta con las herramientas requeridas para la generación de anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ que presenten las secuencias de CDR de cadena pesada y cadena ligera reveladas por la reivindicación 1, basándose en los métodos conocidos en arte previo. Así mismo, la descripción proporciona los métodos requeridos para la evaluación de dichos anticuerpos en términos de la capacidad de los mismos para unirse a $\alpha 5\beta 1$ humano con alta afinidad.

Así las cosas, consideramos que la descripción de la presente solicitud se constituye como el entero sustento para la reivindicación 1, y sus dependientes, por lo que solicitamos que las mismas sean aceptadas como claras y concisas.

Ahora bien, con el ánimo de subsanar la objeción emitida sobre la reivindicación 2, la misma fue modificada de la siguiente manera,

2. *El anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 1, en donde el dominio VL comprende una CDR-L1 que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 21-24, una CDR-L2 que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 25-28, y una CDR-L3 que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 26-33, y el dominio VH comprende una CDR-H1 que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 34-35, una CDR-H2 que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 36-37, y una CDR-H3 que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 38-40.*

Así, los anticuerpos que hacen parte del alcance de dicha reivindicación se encuentran debidamente definidos mediante su estructura completa.

En relación con las anteriores reivindicaciones 5 y 39, nos permitimos informar a su Despacho que la anterior reivindicación 39 ha sido eliminada del pliego reivindicatorio, mientras que nueva reivindicación 18 contempla la materia de la anterior reivindicación 5. En este sentido, consideramos que los métodos para el desarrollo de anticuerpos humanos, humanizados, quiméricos, biespecíficos y multiespecífico son bien conocidos en el arte previo, y por tanto, el versado en la materia se encuentra en plena capacidad de llevar a cabo el desarrollo de los mismos. Además, la descripción incluye en los párrafos [00168]-[00174] una debida descripción de dichos métodos.

Por tanto, al tener en consideración la información proporcionada por la descripción, y los conocimientos básicos del arte previo, el versado en la materia cuenta con las herramientas requeridas para el debido desarrollo de los anticuerpos que hacen parte del alcance de la nueva reivindicación 18, lo cual repercute en que no exista la necesidad de establecer las secuencias precisas de los anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ humanos, humanizados, quiméricos, biespecíficos y multiespecíficos.

En cuanto a la alusión a “fragmento” contenida en la anterior reivindicación 6, dicha reivindicación fue modificada con el fin de hacer claridad en que dicho fragmento corresponde a un fragmento de unión al antígeno. Así las cosas, a partir del conocimiento del arte previo y de las divulgaciones del párrafo [00092] consideramos que le versado en la materia comprende claramente la materia revelada por la nueva reivindicación 19.

El señor Examinador objetó la anterior reivindicación 9, estableciendo que la misma debe caracterizar debidamente al ácido nucleico revelado en términos de su secuencia. En este sentido, al tener en cuenta que la descripción incluye las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ que caen dentro del alcance de la invención consideramos que el versado en la materia se encuentra en plena capacidad de diseñar y sintetizar los diferentes ácidos nucleicos que codifican las cadenas ligera y pesada de dichos anticuerpos.

Por tanto, consideramos que las enseñanzas de la descripción y los conocimientos básicos del arte previo proporcionan las herramientas requeridas para la comprensión y desarrollo de la materia divulgada por la nueva reivindicación 22, y en consecuencia, la misma se encuentra debidamente caracterizada.

De manera similar, la célula huésped que hace parte del pliego reivindicatorio se encuentra debidamente caracterizada, al tener en cuenta que el versado en la materia se encuentra en capacidad de llevar a cabo la clonación de una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 22 mediante la aplicación de cualquiera de los vectores de expresión que son bien conocidos en el arte previo. Así, dicho versado en la materia es capaz de llevar a cabo la transfección de cualquier célula huésped adecuada con el vector de expresión seleccionado, todo mediante la aplicación de los métodos bien conocidos en el arte previo.

Así las cosas, las divulgaciones de la descripción y el conocimiento del arte previo proporcionan las herramientas requeridas para la aplicación de la materia revelada por la nueva reivindicación 23.

En relación con el método revelado por la anterior reivindicación 11, nos permitimos referir al señor Examinador a las enseñanzas de la descripción, en donde, particularmente los párrafos [00152] a [00171] describen métodos de cultivo que ejemplifican la materia revelada por la nueva reivindicación 27. Por tanto, el versado en la materia basado en las enseñanzas de la descripción comprende claramente cómo llevar a cabo dichos métodos.

Nos permitimos mostrar nuestro desacuerdo frente a la afirmación del señor Examinador según la cual “el inmunoconjugado reclamado en la reivindicación 12 carece de sustento en la descripción”. Al respecto, consideramos que la expresión *agente citotóxico* es suficientemente clara para cualquier versado en la materia, más aún, al basarse en las enseñanzas de la descripción, la cual establece en el párrafo [00068] lo siguiente,

“El término “agente citotóxico”, de acuerdo con esta solicitud, se refiere a un agente que inhibe o previene la función de células, o causa la destrucción de células. El término tiene el propósito de incluir isótopos radiactivos (por ejemplo, I131, I125, Y90 y Re186), agentes inhibidores del crecimiento, agentes quimioterapéuticos y toxinas tales como toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, de plantas o animal, o sus fragmentos.”

Además, los agentes citotóxicos que pueden ser conjugados con los anticuerpos de la invención se encuentran debidamente ejemplificados en los párrafos [00005], [00062], [00132] y [00198]. Lo anterior, sumado al conocimiento básico del arte previo se constituye como el entero sustento del inmunoconjugado que hace parte del pliego reivindicatorio.

En respuesta a la objeción del señor Examinador sobre la anterior reivindicación 36, la nueva reivindicación 31 establece,

31. Un kit para detectar alfa5beta1 en un sujeto que ha sido tratado con un antagonista VEGF, en donde dicho kit comprende:

(a) un anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-16;

(b) un contenedor; e

(c) instrucciones.

Y por tanto, damos por superada la objeción al respecto.

Por otra parte, la anterior reivindicación 37 (nueva reivindicación 5) se encuentra relacionada con las seis CDRs de la forma humanizada del anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ denominado 18C12.v6.1.5, lo cual encuentra entero sustento en las figuras 1A, 1B, 2A y 2B que proporcionan las respectivas secuencias de aminoácidos de los dominios variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo en mención. Por tanto, dicha reivindicación cuenta con el sustento requerido.

Finalmente, nos permitimos informar al señor Examinador que las anteriores reivindicaciones 38-43 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio, y por tanto, damos por superadas las objeciones al respecto.

De esta manera, solicitamos respetuosamente al señor Examinador aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso.

Nivel inventivo

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio y las aclaraciones realizadas, consideramos que ninguna de las referencias citadas por su Despacho (D1-D3) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

De acuerdo con el examen de nivel inventivo llevado a cabo por su Despacho, es claro que ninguna de las referencias **D1 (WO 2008/060645)**, **D2 (WO 2004/056308)** y **D3 (WO 2007/134876)**, revela las secuencias de CDR específicas que hacen parte la presente invención. En este sentido, el señor Examinador estableció,

"La diferencia entre el anticuerpo reclamado en la solicitud y el divulgado en el documento D1 es que el anticuerpo de la solicitud difiere en las secuencias CDRs reclamadas"

"Sin embargo, los anticuerpos reclamados son definidos únicamente a partir de múltiples alternativas de CDRs, donde varias de las posiciones del aminoácido tienen varias alternativas y dicha definición no permite establecer la estructura del anticuerpo ni su epítipo de unión, por lo que se no resulta evidente el aporte que hace la solicitud frente al estado del arte"

"De esta manera, el anticuerpo propuesto en la solicitud era una alternativa evidente teniendo en cuenta que el documento D2 (o D3) había divulgado anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ con múltiples alternativas de conformación y el documento D1 también había divulgado anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$, anticuerpos en su forma biespecífica"

De esta manera, su Despacho acepta que los anticuerpos que hacen parte de la presente invención corresponden a una alternativa de anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$, pero asegura que los mismos son obvios por el simple hecho de que en el arte previo ya eran conocidos los anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$, sin proporcionar los argumentos técnicos que sustentan dicha obviedad.

Al respecto, consideramos pertinente hacer claridad en que la obviedad de una invención no puede basarse en apreciaciones personales, sino que dicha obviedad debe ser sustentada mediante enseñanzas específicas que indiquen claramente al versado en la materia como llegar a la materia revelada por la invención objeto de análisis. En este caso, para determinar dicha obviedad se requeriría que alguna de las referencias D1-D3 contemplaran una enseñanza que indicara al versado en la materia como modificar las secuencias reveladas por dichas referencias con el fin de llegar puntualmente a los seis CDRs que hacen parte del pliego reivindicatorio.

En este sentido, consideramos que el pliego reivindicatorio presenta una justa limitación de las enseñanzas de la descripción, y así, revela anticuerpos específicos en los cuales son claras las sustituciones que se llevan a cabo en cada una de las CDRs que

los caracterizan, las cuales no son enseñanzas, ni sugeridas, por ninguna de las referencias citadas del arte previo. De esta manera, no existe ninguna guía que permita al versado en la materia el desarrollo de la presente invención partiendo de las enseñanzas de las referencias D1-D3, y por tanto, los anticuerpos que hacen parte del alcance de la presente invención no son obvios a partir de D1, D2 o D3.

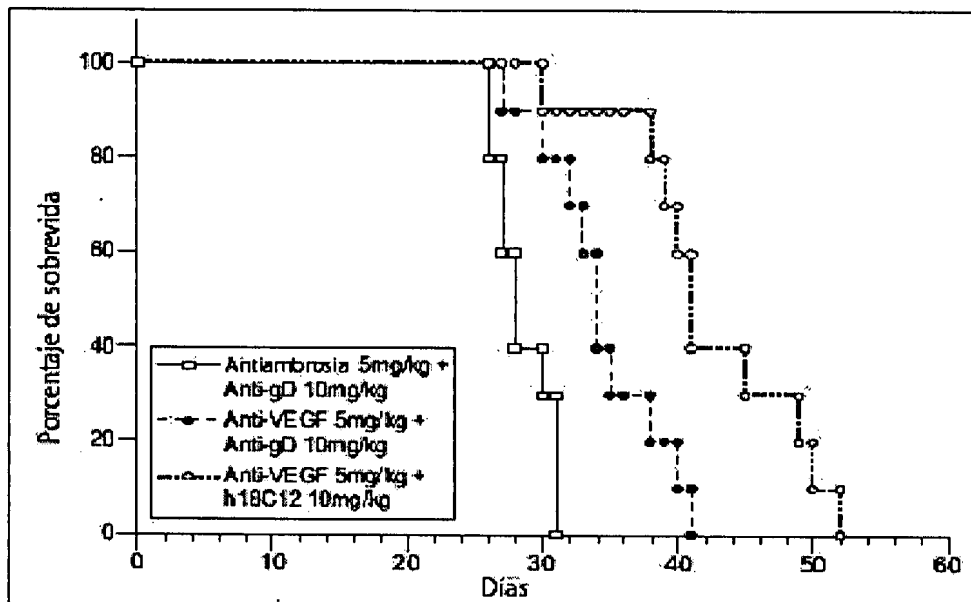
Una vez establecido que no existe obviedad alguna en la estructura de los anticuerpos acá revelados deseamos hacer énfasis en que la presente solicitud demuestra claramente que los anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ que hacen parte del pliego reivindicatorio se caracterizan por sus propiedades superiores, y por tanto, corresponden a un avance sobre el arte previo.

En este sentido, nos permitimos referir al señor Examinador al ejemplo 9 de la descripción, en donde, se demostró que el anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ denominado *h18C12.v6.1.5* genera una mejora en la efectividad de un anticuerpo anti-VEGF en un modelo de glioblastoma.

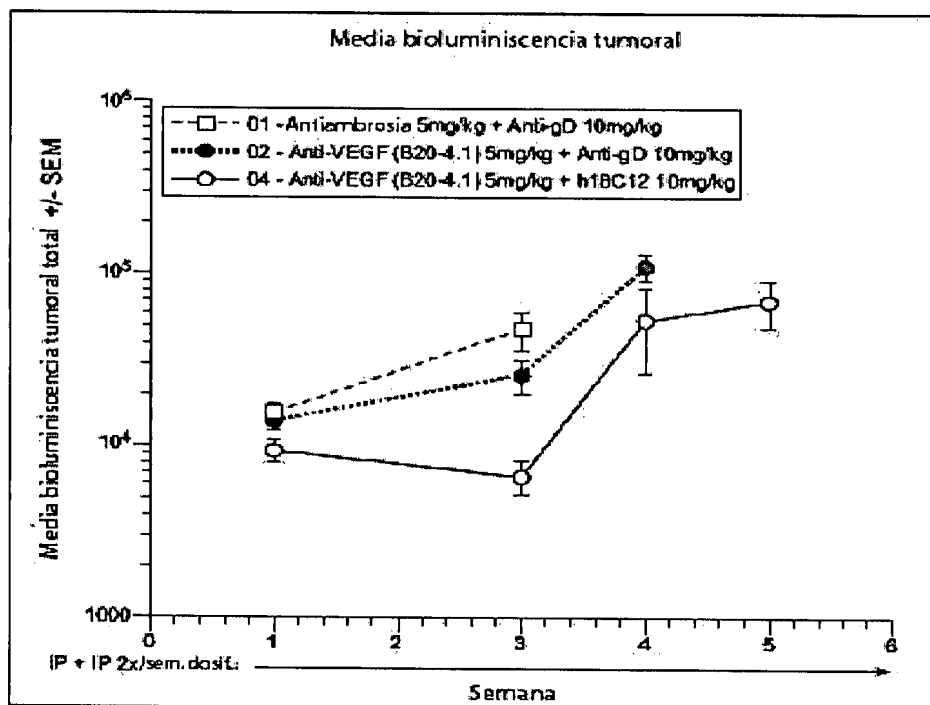
De esta manera, se llevó a cabo la evaluación de la efectividad antitumoral de los siguientes regímenes de dosificación sobre modelos animales a los cuales se les indujeron tumores cerebrales:

- (1) Anticuerpos de control negativo (ambrosia) (5 mg/kg, 2x/semana) + anti-gD (10 mg/kg, 2x/semana).
- (2) Anticuerpo anti-VEGF (B20-4.1) (5 mg/kg, 2x/semana) + anticuerpo de control negativo anti-gD (10 mg/kg, 2X/semana).
- (3) Anticuerpo anti-VEGF (B20-4.1) (5 mg/kg, 2x/semana) + anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ (*h18C12.v6.1.5*) (10 mg/kg, 2x/semana).

Lo anterior permitió evidenciar que el tratamiento con la combinación anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ /anticuerpo anti-VEGF generó una mejora sustancial en la supervivencia de los modelos animales, en comparación con aquellos modelos a los que se les administró el anticuerpo anti-VEGF como monoterapia.



De esta manera, los modelos animales que fueron tratados con el anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ h18C12.v6.1.5 en combinación con el anticuerpo anti-VEGF presentaron una menor carga tumoral, en relación con los modelos tratados con el anticuerpo anti-VEGF como monoterapia, tal como se evidencia a continuación:



En este sentido, la presente invención permite la generación de una mejora en la actividad antitumoral de los anticuerpos anti-VEGF, y por tanto, exhibe propiedades significativas que son de gran utilidad en la terapéutica contra el cáncer,

particularmente al tener en cuenta que los glioblastomas se caracterizan por ser altamente resistentes a la terapéutica convencional.

Así las cosas, notamos que las referencias D1-D3 son silenciosas frente a anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ que permitan un aumento en la sobrevivida de modelos animales de glioblastoma al ser combinados con un anticuerpo anti-VEGF, y por tanto, el normalmente versado en la materia a la luz de las mismas no se encontraría en capacidad de llevar a cabo el desarrollo de anticuerpos que compartan las propiedades biológicas superiores que caracterizan a los anticuerpos acá reivindicados. En otras palabras, las propiedades superiores de los anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ que hacen parte de la presente invención, son completamente inesperadas a la luz de D1, D2 y D3.

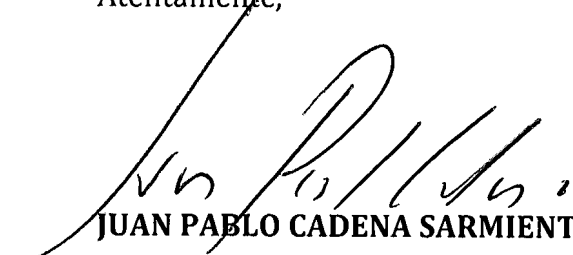
En consecuencia, la presente invención no solo no es obvia en términos estructurales, sino que se caracteriza por la generación de efectos inesperados, que en conjunto nos permiten concluir que los anticuerpos acá reivindicados cumplen con el requisito de nivel inventivo.

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.

Anexos

Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

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

C.C. 80.410.337 de Usaqué

Calle 70 A No. 4 - 41

12

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0055942

Bogotá D.C., Junio 11 de 2013 - 15:22:20

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

R

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	48420	20/05/2013		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	48424	20/05/2013		600.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
21 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	630.000.00
			\$630.000.00

SON: **SEISCIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-112591- -00006-0000

Fecha: 2013-06-11 15:28:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

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

, Junio 11 de 2013 - 15:22:20

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende:

un dominio VL que comprende una CDR-L1 que comprende TL-S/T-S/P/T-Q/N-H-F/S-T/I-Y-K/T-I-G/D/S (SEQ ID NO:15); una CDR-L2 que comprende L/I-N/T-S-D/H/S-G/S-S/L/T-H/Y-N/K/Q/I-K/T-G/A-D/S/V (SEQ ID NO:16); una CDR-L3 que comprende G/A-S/A/Y-S/Y-Y-S/A/Y-S/Y/T-GY-V/I (SEQ ID NO:17); y

un dominio VH que comprende una CDR-H1 que comprende GFTFS-N/A-RW-I/V-Y (SEQ ID NO:18); una CDR-H2 que comprende GIKTKP-N/A/T-I/R-YAT-E/Q-YADSVKG (SEQ ID NO:19); y una CDR-H3 que comprende L/V-TG-M/K-R/K-YFDY (SEQ ID NO:20).

2. El anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 1, en donde el dominio VL comprende una CDR-L1 que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 21-24, una CDR-L2 que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 25-28, y una CDR-L3 que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 26-33, y el dominio VH comprende una CDR-H1 que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 34-35, una CDR-H2 que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 36-37, y una CDR-H3 que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 38-40.

3. El anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 1, en donde:

el dominio VL comprende cualquiera de SEQ ID NOs: 3-8; y

el dominio VH comprende cualquiera de SEQ ID NOs: 11-14.

4. Un anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende:

un dominio VL que comprende una CDR-L1 que comprende SEQ ID NO: 21; una CDR-L2 que comprende los residuos 49-61 de SEQ ID NO:8; una CDR-L3 que comprende SEQ ID NO: 30; y

un dominio VH que comprende una CDR-H1 que comprende los residuos 26-35 de SEQ ID NO: 14; una CDR-H2 que comprende los residuos 50-65 de SEQ ID NO: 14; y una CDR-H3 que comprende los residuos 95-102 de SEQ ID NO: 14.

5. El anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 1 o 4, en donde:

el dominio VL comprende SEQ ID NO: 8, y

el dominio VH comprende SEQ ID NO: 14.

6. Un anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende un dominio VL que comprende una CDR-L1 que comprende TL-S/T-S/P/T-Q/N-H-F/S-T/I-Y-K/T-I-G/D/S (SEQ ID NO: 15); una CDR-L2 que comprende L/I-N/T-S-D/H/S-G/S-S/L/T-H/Y-N/K/Q/I-K/T-G/A-D/S/V (SEQ ID NO: 16); una CDR-L3 que comprende G/A-S/A/Y-S/Y-Y-S/A/Y-S/Y/T-GY-V/I (SEQ ID NO: 17); y un dominio VH que comprende una CDH-H1 que comprende GFTFS-N/A-RW-I/V-Y (SEQ ID NO: 18); una CDR-H2 que comprende GIKTKP-N/A/T-I/R-YAT-E/Q-YADSVKG (SEQ ID NO: 19); y una CDR-H3 que comprende L/V-TG-M/K-R/K-YFDY (SEQ ID NO: 20) o es una variante que tiene una o más alteraciones en uno o más de los dominios de CDR.
7. El anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ es una variante que tiene una o más alteraciones en uno o más de los dominios CDR.
8. El anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 6 o 7, en donde dicha variante tiene una alteración en uno de los dominios CDR.
9. El anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 8, en donde dicha alteración es una sustitución conservativa.
10. El anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 9, en donde dicha alteración es una sustitución de N por Q.
11. El anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 7 u 8, en donde la alteración resulta en una mejora en la afinidad por $\alpha 5\beta 1$.

- 15
12. Un anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende un dominio VL que comprende una CDR-L3 que comprende G/A-S/A/Y-S/Y-Y-S/A/Y-S/Y/T-GY-V/I (SEQ ID NO: 17); y un dominio VH que comprende una CDR-H3 que comprende L/V-TG-M/K-R/K-YFDY (SEQ ID NO:20).
 13. El anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 12, en donde el anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ comprende un dominio VL que comprende una CDR-L1 que comprende TL-S/T-S/P/T-Q/N-H-F/S-T/I-Y-K/T-I-G/D/S (SEQ ID NO: 15); una CDR-L2 que comprende L/I-N/T-S-D/H/S-G/S-S/L/T-H/Y-N/K/Q/I-K/T-G/A-D/S/V (SEQ ID NO: 16); y un dominio VH que comprende una CDR-H1 que comprende GFTFS-N/A-RW-I/V-Y (SEQ ID NO: 18); una CDR-H2 que comprende GIKTKP-N/A/T-I/R-YAT-E/Q-YADSVKG (SEQ ID NO: 19); o es una variante que tiene una o más alteraciones en uno o más de los dominios CDR.
 14. Un anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende un dominio VL y un dominio VH, en donde el dominio VH comprende una CDR-H1 que comprende GFTFS-N/A-RW-I/V-Y (SEQ ID NO: 18); una CDR-H2 que comprende GIKTKP-N/A/T-I/R-YAT-E/Q-YADSVKG (SEQ ID NO: 19); y una CDR-H3 que comprende L/V-TG-M/K-R/K-YFDY (SEQ ID NO:20).
 15. El anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 14, en donde el dominio VH comprende una CDR-H1 que comprende GFTFSARWIY; una CDR-H2 que comprende GIKTKPAIYATEYADSVKG; y una CDR-H3 que comprende LTGMKYFDY.
 16. Un anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende un dominio VL y un dominio VH, en donde el dominio VH comprende SEQ ID NO: 14.
 17. El anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, que es un anticuerpo humano, humanizado, quimérico, biespecífico o multiespecífico.
 18. Un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

19. El anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, que es un anticuerpo IgG1 de longitud completa.
20. El anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el anticuerpo comprende una porción Fc que comprende una sustitución N297A.
21. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica el anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21.
22. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 21.
23. Un método para la producción de un anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 23 para producir el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.
24. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y un agente citotóxico.
25. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y un portador farmacéuticamente aceptable.
26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, que además comprende un antagonista VEGF.
27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en donde el antagonista VEGF es un anticuerpo anti-VEGF.
28. La composición farmacéutica de la reivindicación 27, en donde el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab.

29. El anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, que además comprende un marcador detectable.
30. El anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento de unión al antígeno del mismo de la reivindicación 29, en donde el marcador detectable es un miembro seleccionado del grupo que consiste de un radioisótopo, un colorante fluorescente y una enzima.
31. Un kit para detectar alfa5beta1 en un sujeto que ha sido tratado con un antagonista VEGF, en donde dicho kit comprende:
- (a) un anticuerpo anti-alfa5beta1 o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-16;
 - (b) un contenedor; e
 - (c) instrucciones.