



As. 121.725

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **12 150.358-** solicitud de patente de invención a favor de **AFFITECH RESEARCH AS.** Título: **ANTICUERPOS CONTRA CXCR4.**

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 No. 7671 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 1ro de Julio de 2014.

De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de cuarenta (40) reivindicaciones, las cuales se encuentran plenamente soportadas por las divulgaciones del capítulo descriptivo y no exceden en ningún momento el alcance de la invención previamente reclamada. Igualmente, adjuntamos el recibo correspondiente a la tasa de estudio de las reivindicaciones adicionales.

Con relación a dicho nuevo pliego reivindicatorio, es preciso mencionar que el mismo fue objeto de una serie de modificaciones realizadas para solventar todos y cada uno de los inconvenientes señalados por el señor Examinador, y con el fin de que le sea concedido a la presente invención el privilegio de patente que aquí se solicita.

Así pues, notará el señor Examinador que la reivindicación 1 fue corregida incluyendo en ella las **seis secuencias CDR específicas** que dan lugar a cada uno de los **cinco anticuerpos** que se detallan a lo largo del capítulo descriptivo de la presente solicitud -denominados C-9P21, B-1M22, C-1I24, D-1K21 y 9N10-, más específicamente descritos a lo largo de las Tablas 1 a 5 y las páginas 126 a 135 de la correspondiente solicitud internacional PCT/GB2011/000175.

Con base en lo anterior, consideramos que la nueva reivindicación 1 se ciñe completamente a la sugerencia del señor Examinador estableciendo una caracterización clara y adecuada de los anticuerpos reclamados, razón por la que afirmamos que esta y sus respectivas dependientes son comprensibles para el versado en la materia y divulgan de manera pertinente el objeto y alcance de la presente invención.

Dentro de las demás modificaciones realizadas al actual pliego reivindicatorio, nos permitimos destacar lo siguiente:

- Dadas las restricciones realizadas a la antigua reivindicación 1, las reivindicaciones 4 a 10 fueron eliminadas con el fin de mantener la concisión del nuevo pliego reivindicatorio.
- La referencia al porcentaje de identidad de las secuencias de aminoácidos de las reivindicaciones 12 a 16, 22 a 26 y 36 fue eliminada puesto que no constituye una característica técnica aceptable de la invención.
- La reivindicación 16 fue igualmente retirada en vista de la objeción emitida por el señor Examinador.
- La expresión "*todo o una porción de*" fue eliminada de la reivindicación 20 a fin de proporcionarle más claridad a la misma.
- En concordancia con la objeción del señor Examinador, las reivindicaciones 47 a 56 fueron completamente retiradas del actual pliego reivindicatorio, por lo que este ya no hace referencia a materia exceptuada de patentabilidad.

Teniendo en cuenta lo anterior, damos por superadas las faltas de claridad y concisión relacionadas con dichas reivindicaciones, las cuales fueron adecuadas de acuerdo a las sugerencias del señor Examinador.

Sin embargo, con referencia a la reivindicación 17 objetada por no representar una invención, es necesario mencionar que esta divulga materia completamente patentable que se caracteriza de manera apropiada en la respectiva reivindicación independiente y que, por tanto, no justificamos de ninguna manera su eliminación del actual pliego reivindicatorio.

Es por tanto que solicitamos sea reconocida la total validez de la objetada reivindicación 17 (nueva reivindicación 9) puesto que esta describe una modalidad específica de la presente invención que resulta completamente meritoria del privilegio de patente.

Así pues, afirmamos que dicho nuevo pliego reivindicatorio carece explícitamente de materia que pueda no ser considerada una invención o que recaiga en excepciones a la patentabilidad, razón por la que solicitamos respetuosamente sean retiradas las respectivas objeciones.

Con respecto a las reivindicaciones 18, 19, 25, 27, 28 y 29, objetadas por no divulgar características técnicas esenciales válidas de la presente invención, nos permitimos aclarar que:

- *"tener una cadena pesada y una ligera"* representa evidentemente un atributo estructural de cualquier anticuerpo y que en conjunto con la caracterización de las variables reclamadas a lo largo del actual pliego reivindicatorio, constituye una característica esencial de la presente invención que solicitamos sea reconocida como tal.
- *"ser un anticuerpo IgG"* corresponde también a un atributo estructural del anticuerpo que evidencia su naturaleza y que por tanto, lo define de manera adecuada.

- Similarmente, *"ser un fragmento de unión a un antígeno de un anticuerpo"* evidencia un aspecto estructural de la materia reclamada que por tanto, permite caracterizarla pertinentemente.
- Las expresiones *"unirse a un agente de diagnóstico o terapéutico"* y *"acoplarse a un agente de diagnóstico o terapéutico"* ya no están presentes en el actual pliego reivindicatorio y por ende no implican ninguna falta de claridad.

Dicho esto, afirmamos que tales expresiones, al hacer referencia a características técnicas estructurales de los anticuerpos reclamados, sí son comprensibles y válidas para definir el objeto de la presente invención, debido a lo cual solicitamos sea reconsiderada la respectiva objeción.

Por su parte, es nuestra intención mencionar que si bien las reivindicaciones 39 y 40 definen un método que corresponde únicamente a *"poner en contacto una composición que comprende CXCR4 con el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o uno de sus inmunoconjugados"*, una persona normalmente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de comprender, a partir de ello, el alcance y sentido de la presente invención, por lo que consideramos que dichas reivindicaciones no suscitan ninguna falta de claridad.

En cuanto a las reivindicaciones 44 a 46 objetadas por mencionar varias enfermedades que no definen el método reivindicado, nos permitimos expresar que las mismas dependen específicamente de la reivindicación 41, la cual define un método caracterizado por las siguientes etapas:

"(a) poner el contacto una muestra de prueba tomada de tal animal con un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o uno de sus inmunoconjugados; opcionalmente

(b) medir o detectar la presencia y/o cantidad y/o ubicación del complejo de anticuerpo-antígeno en la muestra de prueba; y, opcionalmente

(c) comparar la presencia y/o cantidad del complejo de anticuerpo-antígeno en la muestra de prueba con un control."

Adaptado de la reivindicación 41 (nueva reivindicación 33)

Partiendo de esto, afirmamos que dicha secuencia de etapas (a), (b) y (c) definen y caracterizan de manera apropiada el método de la presente invención, por lo que las reivindicaciones dependientes subsecuentes a la citada reivindicación 41 constituyen de igual modo una divulgación válida de las modalidades de la presente invención.

Inclusive, llamamos la atención sobre el hecho de que, contrario a la apreciación del señor Examinador, dichas reivindicaciones 44 a 46 dependen también de la reivindicación 42 que indica abiertamente que el método reivindicado corresponde a un **método *in vitro***.

En consecuencia con este hecho, consideramos que no hay lugar a objetar que dichas reivindicaciones 44 a 46, por la simple mención de enfermedades y cuadros patológicos específicos, divulguen métodos de tratamiento cuando es evidente que la invención objeto de la presente invención constituye un **método *in vitro***.

Así las cosas, solicitamos sean retiradas todas y cada una de las objeciones que perjudican la claridad y concisión de las reivindicaciones en mención partiendo de que las mismas no incurren en ninguna falta a los lineamientos y requisitos estipulados en la Decisión 486.

En definitiva, solicitamos sea reconocido que el nuevo pliego reivindicatorio que ponemos a su consideración constituye una divulgación clara, concisa y por tanto válida de la presente invención, ya que tras haber restringido y modificado la materia allí consignada, el objeto reivindicado se ha delimitado de manera fiel a las enseñanzas del capítulo descriptivo, haciendo posible comprender de manera inequívoca el alcance y sentido de la presente invención.

Novedad y Nivel Inventivo

En opinión del señor Examinador, los documentos D1 ("*Characterization of Nef-CXCR4 Interactions Important for Apoptosis Induction*", Journal of Virology) y D2 ("*Antibodies against CXCR4 and methods of use thereof*", WO2006089141) anticipan todas y cada

una de las características técnicas de la invención descrita en la reivindicación 1 y por tanto, esta carece de novedad.

Dadas las modificaciones ya mencionadas, y que la caracterización del anticuerpo de la presente invención se lleva a cabo ahora de manera pertinente, afirmamos que las divulgaciones de dicho estado de la técnica no logran desvirtuar la patentabilidad de la materia reivindicada, hecho que solicitamos sea reconocido mediante el retiro de las respectivas objeciones.

En este orden de ideas, reiteramos que la presente invención corresponde a los anticuerpos C-9P21, B-1M22, C-1I24, D-1K21 y 9N10, los cuales de ninguna manera se asemejan o equivalen a los anticuerpos descritos en los documentos D1 y D2 y por tanto, constituyen materia completamente meritoria del privilegio de patente solicitado.

Más específicamente, solicitamos sea tenido en cuenta que las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas pesada y liviana de los anticuerpos reivindicados son **completamente distintas** a las que definen los anticuerpos descritos en dichos documentos D1 y D2, por lo que resulta imposible atribuirle falta de novedad a la presente invención en vista de tal diferencia.

Consecuentemente, solicitamos sea reconocida la plena novedad de los anticuerpos aquí descritos mediante el respectivo retiro de las objeciones que perjudican su patentabilidad puesto que el objeto de la presente invención es evidentemente distinto al estado de la técnica.

Por último, es preciso mencionar que en primera instancia la presente invención se encontraba caracterizada mediante el receptor al cual tales anticuerpos se unían, lo cual como bien se ha mencionado, fue corregido mediante la mención específica de cada uno de los **6 CDRs** que conforman el anticuerpo reclamado.

Teniendo en cuenta este hecho, nos permitimos señalar que aunque el estado de la técnica, o más particularmente el documento D1, dé a conocer anticuerpos que actúan mediante la unión al receptor 4 de quimiocina CXC (CXCR4), la presente invención es

completamente patentable ya que los anticuerpos reivindicados son estructuralmente diferentes a aquellos conocidos en el estado de la técnica y por tanto, representan una **alternativa terapéutica** válida y de utilidad en el campo técnico.

Dicho esto, es evidente que la presente invención da a conocer anticuerpos contra CXCR4 **estructuralmente diferentes y alternativos** a los divulgados en los documentos D1 y D2 del estado de la técnica, en base a lo cual concluimos que no existe ninguna motivación en dichas anterioridades que incite al versado en la materia a alcanzar la presente invención.

De la mano con lo anterior, y en defensa del nivel inventivo de la presente invención, nos permitimos agregar que en términos estructurales, los citados documentos D1 y D2 no proporcionan las herramientas suficientes para que una persona normalmente versada en la materia se encuentre en capacidad de desarrollar la presente invención de manera obvia, justamente porque dichas referencias mantienen total silencio respecto a las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas pesada y liviana que dan origen al anticuerpo aquí reclamado.

En este sentido, es evidente que los documentos D1 y D2, al divulgar **anticuerpos estructuralmente diferentes** al reivindicado, no proporcionan ningún tipo de información útil para que el versado en la materia sea capaz de alcanzar de manera exacta y precisa los anticuerpos de la presente invención, sin hacer uso de su capacidad inventiva.

En conexión con este hecho, es nuestra intención enfatizar que la **caracterización estructural** de los anticuerpos aquí reivindicados es el atributo que define la naturaleza y función biológica que los mismos ejecutan y por tanto, consideramos que las diferencias existentes entre la presente invención y el arte previo deberían juzgarse precisamente a partir de las secuencias que dan origen a tal caracterización.

Dicho de otro modo, es claro que las secuencias de aminoácidos que dan origen a la presente invención son las que permiten que esta sea, además de novedosa, inventiva, no solo en lo referente a su estructura sino también considerando los efectos

derivados de tal caracterización, hecho que solicitamos sea reconocido mediante la concesión del privilegio de patente que aquí se solicita.

Ahora bien, habiendo expuesto las diferencias estructurales existentes entre el estado de la técnica y la presente invención, consideramos pertinente comentar también que a pesar de que el documento D1 enseñe anticuerpos antagonistas de CXCR4, el ***mecanismo funcional*** por el cual la presente invención logra tal inhibición también es diferente al descrito por dicha anterioridad, como procedemos a exponer.

De acuerdo con lo descrito en el documento D1, la anterioridad alcanza su efecto mediante el bloqueo de la actividad de la **proteína Nef del VIH** (Virus de Inmunodeficiencia Humana), siendo este el ligando involucrado en el proceso de inhibición de CXCR4.

Muy por el contrario, la presente invención se encuentra orientada a la **inhibición del ligando SDF-1** –el ligando natural de la quimiocina CXCR4–, lo cual representa un mecanismo sin precedentes en el estado de la técnica que, en complemento de lo ya comentado respecto a la novedosa estructura de los anticuerpos aquí reclamados, sustenta por completo su entera patentabilidad.

Como muestra de este hecho, citamos a continuación un fragmento del capítulo descriptivo de la presente solicitud, los cuales sustentan dicha diferencia funcional:

"Los anticuerpos también inhiben la unión de los ligandos que se sabe que se unen a CXCR4, por ejemplo, el ligando natural SDF-1a (también referido en la presente como SDF-1) y/u otros ligandos (por ejemplo, ligandos no nativos) que se unen a CXCR4, tal como AMD-3100 (un compuesto químico con muy alta especificidad para CXCR4 y que inhibe CXCR4) (ver Ejemplo 3)."

Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud

Inclusive, al consultar los ejemplos presentados a lo largo de la descripción, específicamente los Ejemplos 6, 7 y el citado Ejemplo 3, notará el señor Examinador que el mismo proporciona información y datos que junto a las Figuras que acompañan la presente solicitud, sustentan completamente el mecanismo de acción de los

anticuerpos reclamados, el cual insistimos constituye una prueba contundente y adicional de su nivel inventivo.

A la luz de la argumentación precedente, concluimos que la presente invención:

- (i) Constituye anticuerpos estructuralmente distintos a los ya conocidos en el campo técnico;
- (ii) Da a conocer un nuevo mecanismo de inhibición de CXCR-4 mediado por SDF-1; y
- (iii) Representa una alternativa terapéutica valiosa que complementa el estado del arte;

lo cual solicitamos respetuosamente sea reconocido por su Despacho como muestra de la patentabilidad de la materia que aquí se reivindica y para la cual solicitamos sea concedido el privilegio solicitado.

Finalmente, en complemento de lo dicho, consideramos pertinente mencionar que además de diferenciarse del estado de la técnica en aspectos tanto funcionales como estructurales, la presente invención permite alcanzar una serie de **efectos benéficos y ventajosos** que como tal, la consolidan como un aporte claro y considerable en este contexto.

De este modo, es de notar que los anticuerpos reivindicados manifiestan indicios adicionales de nivel inventivo que se evidencian a lo largo de las divulgaciones del capítulo descriptivo, documento que nos permitimos citar a continuación:

"La presente invención supera ciertas limitaciones de la técnica anterior proporcionando nuevas composiciones y métodos terapéuticos para utilizarse en el tratamiento seguro y efectivo de tumores, infecciones virales y otras enfermedades y afecciones en donde las células CXCR4+ están involucradas, tales como los trastornos inflamatorios o inmunitarios. La invención proporciona anticuerpos que se unen a CXCR4, preferiblemente a un epítipo dentro de uno o más dominios extracelulares de CXCR4, particularmente anticuerpos humanos. Tales anticuerpos son efectivos en el tratamiento de tumores e infecciones virales

y otras enfermedades y trastornos en donde las células CXCR4+ están involucradas, tales como trastornos inflamatorios inmunitarios. Las composiciones y métodos de la invención también se extienden al uso de inmunoconjugados y combinaciones que utilizan esta categoría particular de anticuerpos.

Una ventaja particular de los anticuerpos de la presente invención es que los anticuerpos no inducen una apoptosis significativa de las células que expresan CXCR4. Esto está en contraste con anticuerpos principales en el campo clínico (por ejemplo, los anticuerpos Medarex como se describe en WO 2008/060367), que inducen tal apoptosis. Como CXCR4 se expresa en un número significativo de células normales, esto carece de inducción de apoptosis en una ventaja terapéutica real para evitar la muy alta aniquilación de células indeseadas y tales anticuerpos de esta forma tienen un perfil de seguridad favorable."

Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud

A partir del anterior fragmento resulta evidente que los anticuerpos de la presente invención constituyen una alternativa terapéutica que goza de un **perfil de seguridad favorable** en la medida que evita la apoptosis de células sanas, la cual surge de manera colateral a la inhibición del receptor CXCR4 y que como tal, constituye un efecto indeseado relacionado con los anticuerpos anti-CXCR4 conocidos y empleados en la actualidad.

Es por tanto que la presente invención demuestra un indicio adicional de nivel inventivo entendido como la **superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias**, o más precisamente, por los anticuerpos descritos en los documentos D1 y D2 pertenecientes al estado de la técnica que concierne a esta divulgación.

Asimismo, solicitamos sea tenido en cuenta que dado el contexto técnico en el cual se desarrolla la presente invención, era completamente inesperado que un anticuerpo de esta naturaleza lograra inhibir eficazmente dicho receptor CXCR4 **sin inducir una apoptosis significativa de las células que lo expresan**, por lo cual concluimos también que la presente invención alcanza un **efecto técnico sorprendente e**

inesperado que de cualquier modo resulta superior al logrado con anterioridad por los anticuerpos ya conocidos en el arte.

Adicionalmente, encontramos que los beneficios de la presente invención van mucho más allá de lo ya comentado, tal y como expone el siguiente fragmento:

"Ventajosamente, los anticuerpos de la presente invención, cuando están en formato IgG, tienen una alta afinidad de unión para CXCR4, es decir, tienen un Kd en el intervalo de 1×10^{-8} M o 1×10^{-9} M o menor. De manera importantes, los anticuerpos con tal afinidad están en el intervalo establecido que ha sido demostrado que es útil para terapia.

En algunas modalidades, los anticuerpos de la invención pueden unirse tanto a CXCR4 humano como CXCR4 de mono. Por ejemplo, los anticuerpos C-9P21, C1I24, D1K21, 9N10 y B-1M22 todos tienen esta capacidad. Tal reactividad cruzadas en las especies en particular entre humanos y especies comúnmente utilizadas como modelos de animal pre-clínicos, pueden ser una ventaja, ya que permite una traducción más efectiva de estudios preclínicos para uso clínico."

Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud

Así pues, es necesario considerar también que gracias a la caracterización puntual de las variables de cadena pesada y ligera que dan origen a la presente invención, esta presenta una **alta afinidad de unión a CXCR4** que ratifica la utilidad de la misma como una alternativa aplicable en terapéutica cuyos efectos superan de manera satisfactoria los alcances del estado de la técnica.

Igualmente, cabe destacar que dentro de la experimentación que rodea el desarrollo de un nuevo anticuerpo como el que aquí se reivindica, se incluyen análisis de reactividad cruzada de especies (ver Ejemplo 5), los cuales en este caso particular sirven de herramienta para demostrar que la presente invención, además de unirse al receptor CXCR4 de naturaleza humana, puede unirse al receptor CXCR4 de mono.

Tal y como relata el capítulo descriptivo, este hecho representa una **ventaja** al momento de extrapolar los resultados de estudios preclínicos –realizados sobre especies animales que presentan similitud con el organismo humano, como el mono, por ejemplo– a estudios clínicos –llevados a cabo sobre individuos humanos–, favoreciendo la compatibilidad y validez de dichos resultados en ambas instancias.

Como resultado, solicitamos respetuosamente sea tenido en cuenta que la presente invención implica **ventajas y beneficios** que respaldan y demuestran de manera contundente el cabal cumplimiento del requisito de nivel inventivo por su parte, y que además simbolizan un aporte valioso al campo técnico dados los problemas relacionados con los anticuerpos ya conocidos como los descritos en el documento D1 y D2.

En resumidas cuentas, partiendo de que:

- i. El estado de la técnica desconoce completamente las secuencias aminoacídicas que conforman el anticuerpo de la presente invención;
- ii. El estado de la técnica tampoco anticipa el mecanismo de inhibición de CXCR4 medidado por el bloqueo de su ligando natural SDF-1; y
- iii. El efecto técnico relacionado con los anticuerpos de los documentos D1 y D2 no iguala y mucho menos anticipa o sugiere las ventajas derivadas de la presente invención;

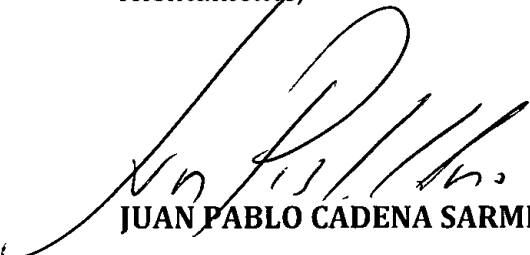
concluimos que el citado estado de la técnica falla en motivar o instruir el desarrollo de la materia aquí reivindicada, careciendo entonces de enseñanzas relevantes que desvirtúen la patentabilidad de la misma.

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.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

121725

14



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0099020

Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2014 - 17:29:59

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	610779315	16/09/2014	54.594.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
10 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	310.000.00
				\$310.000.00

SON: **TRESCIENTOS DIEZ 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-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 16 de 2014 - 17:30:24

121725
15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0062284

Bogotá D.C., Junio 12 de 2014 - 08:30:51

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650548533	11/06/2014	28.441.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
20	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	620.000.00
				\$620.000.00
			=====	

SON: **SEISCIENTOS 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-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 12 de 2014 - 08:31:07

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado caracterizado porque se une al receptor 4 de quimiocina CXC (CXCR4) y que no induce la apoptosis significativa de células que expresan CXCR4, en donde dicho anticuerpo comprende al menos una región variable de cadena pesada que comprende tres CDRs y al menos una región variable de cadena ligera que comprende tres CDRs,

en donde dicha región variable de cadena pesada comprende una variable pesada (VH) CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 1, una VH CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 2, una VH CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 3, y dicha región variable de cadena ligera comprende una variable ligera (VL) CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 4, una VL CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 5, y una VL CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 6; o

en donde dicha región variable de cadena pesada comprende una variable pesada (VH) CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 7, una VH CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 8, una VH CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 9, y dicha región variable de cadena ligera comprende una variable ligera (VL) CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 10, una VL CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 11, y una VL CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 12; o

en donde dicha región variable de cadena pesada comprende una variable pesada (VH) CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 13, una VH CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 14, una VH CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 15, y dicha región variable de cadena ligera comprende una variable ligera (VL) CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 16, una VL CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 17, y una VL CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 18; o

en donde dicha región variable de cadena pesada comprende una variable pesada (VH) CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 19, una VH CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 20, una VH CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 21, y dicha región variable de cadena ligera comprende una variable ligera (VL) CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de

17

SEQ ID No: 22, una VL CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 23, y una VL CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 24; o

en donde dicha región variable de cadena pesada comprende una variable pesada (VH) CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 1, una VH CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 2, una VH CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 3, y dicha región variable de cadena ligera comprende una variable ligera (VL) CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 88, una VL CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 89, y una VL CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 90.

2. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque no induce la apoptosis significativa de células que expresan CXCR4 si se utiliza a una concentración de $\geq 0.4 \mu\text{g/ml}$.

3. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque es capaz de inhibir la unión de un ligando a CXCR4, o es capaz de inhibir la migración de células inducida por ligando que expresan CXCR4, o es capaz de inhibir el flujo de calcio inducido por ligando en células que expresan CXCR4.

4. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo tiene un dominio VH de SEQ ID NO: 69, y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 70.

5. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo tiene un dominio VH de SEQ ID NO: 71, y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 72.

6. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo tiene un dominio VH de SEQ ID NO: 73, y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 74.

7. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo tiene un dominio VH de SEQ ID NO: 75, y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 76.

8. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo tiene un dominio VH de SEQ ID NO: 69, y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 103.

9. Un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo humano, preferiblemente un anticuerpo completamente humano.

10. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicho anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada de anticuerpo y/o una región constante de cadena ligera de anticuerpo.

11. El anticuerpo de la reivindicación 10, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo IgG, preferiblemente un anticuerpo IgG1.

12. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde dicho anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, y/o una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 109.

13. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde dicho anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112, y/o una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113.

14. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde dicho anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 116, y/o una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117.

15. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde dicho anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120, y/o una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121.

19

16. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde dicho anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124, y/o una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125.

17. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde dicho anticuerpo es un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo.

18. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque el fragmento de unión a antígeno de tal anticuerpo es un Fab', Fab, F(ab')₂, anticuerpo de dominio individual, dímero TandAbs, Fv, scFv, dsFv, ds-scFv, Fd, anticuerpo lineal, minicuerpo, diacuerpo, fragmento de anticuerpo biespecífico, bicuerpo, tricuerpo, sc-diacuerpo, cuerpo kappa(lambda), BiTE, DVD-Ig, SIP, SMIP, DART o un mimético de anticuerpo pequeño que comprende uno o más CDRs.

19. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde dicho anticuerpo se une a por lo menos un segundo agente de diagnóstico o terapéutico.

20. El anticuerpo de la reivindicación 19, en donde dicho anticuerpo se une a por lo menos un agente radioterapéutico, agente quimioterapéutico, agente anti-angiogénico, agente inductor de apoptosis, fármaco anti-tubulina, agente anti-celular o citotóxico, esteroide, antagonista de citocina, inhibidor de expresión de citocina, antagonista de quimiocina, inhibidor de expresión de quimiocina, inhibidor ATPase, agente antiinflamatorio, inhibidor de la trayectoria de señalización, agente anticancerígeno, otros anticuerpos, agente coagulante o anti-vírico, en donde el agente anti-vírico preferiblemente se selecciona del grupo que consiste de un nucleósido, inhibidor de transcriptasa inversa de nucleósido, inhibidor de transcriptasa inversa de no de nucleósido y un inhibidor de proteasa.

21. Un inmunoconjugado caracterizado porque comprende el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 acoplado a por lo menos un segundo agente terapéutico o de diagnóstico.

22. Una composición caracterizada porque comprende al menos un primer anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o uno de sus inmunoconjugados, en donde la composición es preferiblemente una composición farmacéuticamente aceptable.

23. La composición de la reivindicación 22, en donde dicha composición además comprende al menos un segundo agente terapéutico, preferiblemente un segundo agente terapéutico de acuerdo con la reivindicación 20.

24. Una molécula de ácido nucleico caracterizada porque comprende una región de la secuencia de nucleótido que codifica el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

25. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 24, en donde dicha región de la secuencia de nucleótidos tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 67 o SEQ ID NO: 100.

26. Un vector de expresión caracterizado porque comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 24 o 25.

27. Una célula hospedera caracterizada porque comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 24 o 25 o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 26.

28. Un virus caracterizado porque comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 24 o 25 o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 26.

29. Un kit caracterizado porque comprende, en al menos un primer envase:

(a) el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20;

(b) el inmunoconjugado de la reivindicación 21;

(c) la composición de cualquiera de las reivindicaciones 22-23;

(d) la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 24 o 25;

(e) el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 26;

(f) la célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 27; o

(g) el virus de acuerdo con la reivindicación 28.

30. Un método para producir un anticuerpo, caracterizado porque comprende:

(a) cultivar una célula hospedera que comprende el vector de expresión de la reivindicación 26 bajo condiciones efectivas para expresar el anticuerpo codificado; y

(b) obtener el anticuerpo expresado de tal célula hospedera.

31. Un método para la unión de CXCR4, caracterizado porque comprende poner en contacto una composición que comprende CXCR4 con el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o uno de sus inmunoconjugados.

32. Un método para detectar CXCR4, caracterizado porque comprende poner en contacto una composición que se sospecha que comprende CXCR4 con el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o uno de sus inmunoconjugados, bajo condiciones efectivas para permitir la formación de complejos entre el CXCR4 y tal anticuerpo y detectar los complejos así formados.

33. Un método para diagnosticar asociado con la expresión de CXCR4 en un animal, caracterizado porque comprende el paso de:

(a) poner en contacto una muestra de prueba tomada de tal animal con un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o uno de sus inmunoconjugados; opcionalmente

(b) medir o detectar la presencia y/o cantidad y/o ubicación del complejo de anticuerpo-antígeno en la muestra de prueba; y, opcionalmente

(c) comparar la presencia y/o cantidad del complejo de anticuerpo-antígeno en la muestra de prueba con un control.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado porque la muestra de prueba se aísla del animal y se pone en contacto con tal anticuerpo o inmunoconjugado *in vitro*.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado porque el anticuerpo o inmunoconjugado se administran al animal, por lo tanto poniendo el contacto la muestra de prueba *in vivo*.

36. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33-35, caracterizado porque la enfermedad asociada con la expresión de CXCR4 es una enfermedad mediada por CXCR4, o una enfermedad tipificada por la proliferación aberrante de células CXCR4+, o una enfermedad tipificada por la sobre-expresión de CXCR4.

37. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33-35, caracterizado porque la enfermedad es cáncer, cáncer metastático, invasión de órganos por células cancerígenas, enfermedades asociadas con angiogénesis, una enfermedad inflamatoria o inmunitaria, un trastorno auto-inmunitario tal como artritis reumatoide, infección viral tal como infección por VIH, o una afección en donde se desea movilizar células madre de la médula espinal con el fin de restaurar el sistema inmunitario.

38. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33-37, caracterizado porque una cantidad aumentada de CXCR4 en tal muestra de prueba es el diagnóstico de tal enfermedad.

39. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33-38, caracterizado porque dicho anticuerpo es un anticuerpo bivalente o polivalente que comprende al menos dos fragmentos de unión a anticuerpo de dicho anticuerpo.

40. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33-39, caracterizado porque dicho animal es un sujeto humano.