

**REIVINDICACIONES**

1. Un diacuerpo de Fc bi-específico capaz de unir inmunoespecíficamente al epítipo de PD-1 y a un epítipo de LAG-3, en donde el diacuerpo comprende cuatro cadenas de polipéptidos, cada una teniendo un amino término y un carboxi término, y caracterizado porque:

(A) la primera y segunda cadenas de polipéptidos se enlazan covalentemente entre sí, la segunda y tercera cadenas de polipéptidos se enlazan covalentemente entre sí, y la tercera y cuarta cadenas de polipéptidos se enlazan covalentemente entre sí;

(B) la primera y tercera cadenas de polipéptidos del diacuerpo cada una comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal, un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmunoespecífico para PD-1 o LAG-3, un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmunoespecífico para LAG-3 o PD-1, un Dominio de Promoción de Heterodímero y un Dominio de CH2-CH3, en donde los Dominios Variables de Cadena Ligera y los Dominios Variables de Cadena Pesada son incapaz de asociarse para formar un Sitio de Unión de Epítipo capaz de unir un epítipo de PD-1 o un epítipo de LAG-3; y

- (C) la segunda y la cuarta cadena de polipéptidos del diacuerpo cada una comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal, un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1 o LAG-3, un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 o PD-1, y un Dominio de Promoción de Heterodímero, en donde los Dominios Variables de Cadena Ligera y los Dominios Variables de Cadena Pesada son incapaces de asociarse para formar un Sitio de Unión de Epítipo capaz de unir un epítipo de PD-1 o un epítipo de LAG-3; y en donde:
- (I) (1) el Dominio Variable de Cadena Ligera de la primera cadena de polipéptido y el Dominio Variable de Cadena Pesada de la segunda cadena de polipéptido se asocian para formar un primer Sitio de Unión de Epítipo y el Dominio Variable de Cadena Pesada de la primera cadena de polipéptido y el Dominio Variable de Cadena Ligera de la segunda cadena de polipéptido se asocian para formar un segundo Sitio de Unión de Epítipo; y
- (2) el Dominio Variable de Cadena Ligera de la

tercera cadena de polipéptido y el Dominio Variable de Cadena Pesada de la cuarta cadena de polipéptido se asocian para formar un tercer Sitio de Unión de Epítopo y el Dominio Variable de Cadena Pesada de la tercera cadena de polipéptido y el Dominio Variable de Cadena Ligera de la cuarta cadena de polipéptido se asocian para formar un cuarto Sitio de Unión de Epítopo;

en donde dos de los Sitios de Unión de Epítopo formados son capaces de unirse inmuno-específicamente a un epítopo de PD-1 y dos de los Sitios de Unión de Epítopo formados son capaces de unirse inmuno-específicamente a un epítopo de LAG-3;

II. los Dominios de Promoción de Heterodímeros de la primera y tercera cadenas de polipéptidos difieren y cada una tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de: **SEQ ID NO:16** y **SEQ ID NO:17**; y

III. los Dominios de CH2-CH3 de la primera y tercera cadenas de polipéptidos se asocian para formar un Domino de Fc.

2. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los Dominios de

CH2-CH3 de la primera y tercera cadenas de polipéptidos cada una tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:24**.

3. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:11**, y en donde el Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:12**.

4. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:2**, y en donde el Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:3**.

5. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad efectiva del diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, y un portador farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la cantidad

efectiva del diacuerpo de Fc bi-específico es una cantidad efectiva para tratar cáncer en un individuo receptor en necesidad de tal tratamiento.

7. La composición farmacéutica de conformidad con  
5 la reivindicación 5, caracterizada porque el cáncer es un  
cáncer de glándula adrenal, un cáncer asociado con SIDA, un  
sarcoma de parte suave alveolar, un tumor astrocítico, cáncer  
de vejiga, cáncer de hueso, un cáncer de cerebro y médula  
espinal, un tumor cerebral metastásico, un cáncer de mama, un  
10 tumor de cuerpo carotidio, un cáncer cervical, un  
condrosarcoma, un cordoma, un carcinoma cromóforo de células  
renales, un carcinoma de células transparentes, un cáncer de  
colón, un cáncer colorectal, un histiocitoma fibroso benigno  
cutáneo, un tumor desmoplástico de células pequeñas y  
15 redondas, un ependimoma, un tumor de Ewing, un condrosarcoma  
mixoide extraesquelético, una fibrogénesis imperfecta ossium,  
una displasia fibrosa del hueso, un cáncer de la vesícula  
biliar o conducto biliar, cáncer gástrico, una enfermedad  
gestacional trofoblástica, un tumor de células germinales, un  
20 cáncer de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, un tumor  
de células de islote, un sarcoma de Kaposi, un cáncer de  
riñón, una leucemia, un tumor de lipoma/lipomatoso benigno,  
un tumor de liposarcoma/lipomatoso maligno, un cáncer de  
hígado, un linfoma, un cáncer de pulmón, un meduloblastoma,  
25 un melanoma, un meningioma, una neoplasia endocrina múltiple,

un mieloma múltiple, un síndrome mielodisplástico, un neuroblastoma, tumores neuroendocrinos, un cáncer de ovario, un cáncer pancreático, un carcinoma papilar de tiroides, un tumor de paratiroides, un cáncer pediátrico, un tumor de la  
5 vaina del nervio periférico, un feocromocitoma, un tumor pituitario, un cáncer de próstata, un melanoma uveal posterior, un trastorno hematológico raro, un cáncer metastásico renal, un tumor rabdoide, un rabdomiosarcoma, un sarcoma, un cáncer de piel, un sarcoma de tejido blando, un  
10 cáncer de células escamosas, un cáncer de estómago, un sarcoma sinovial, un cáncer testicular, un carcinoma tímico, un timoma, un cáncer metastásico de tiroides, o un cáncer uterino.

8. La composición farmacéutica de conformidad con  
15 la reivindicación 5, caracterizado porque la cantidad efectiva del diacuerpo de Fc bi-específico es una cantidad efectiva para tratar una enfermedad asociada con la presencia de un patógeno en un individuo receptor en la necesidad del tratamiento.

20 9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el patógeno es una bacteria, un hongo o un virus.

10. Un método para tratar cáncer caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de la  
25 composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 6-7 a un individuo en necesidad del mismo.

11. Un método para tratar una enfermedad asociada con la presencia de un patógeno que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-9 a un individuo en necesidad del mismo.