

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: Expediente No. NC2017/0012553.

**Solicitud de registro de Patente de Invención denominada
“MOLECULAS DE UNION A LAG-3”**

Solicitud PCT No. PCT/US2016/036172

Solicitante: MACROGENICS, INC.

Luz Helena Adarve, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderada de **MACROGENICS, INC.**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio **No. 17575** que fue notificado el 15 de diciembre de 2017.

1. Respecto al Título de la solicitud

En el numeral 1 del oficio No. **17575**, se presentan las siguientes observaciones sobre el título de la solicitud:

“Se sugiere omitir del título la referencia a usos, toda vez que corresponden a materia no patentable”

Con el objetivo de superar esta objeción, es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de la siguiente manera:

“MOLECULAS DE UNION A LAG-3 Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS”

Quedando el título así:

“MOLECULAS DE UNION A LAG-3”

2. Respecto a los Dibujos de la solicitud

En el numeral 2 del oficio No. **17575**, se presentan las siguientes observaciones sobre los Dibujos de la solicitud:

“La solicitud no contiene la figura 4A, se sugiere aportarla”

Sobre esta objeción se indica que la Figura 4A fue presentada de forma equivocada como Figura 4B debido a un error en la traducción de su etiqueta, quedando así dos figuras 4B. Con el objetivo de enmendar este error, junto con este memorial se incluyen la Figura 4A con su etiqueta correcta y la figura 4B.

3. Respecto a la patentabilidad de la solicitud

En el numeral 3 del oficio No. **17575**, se presentan las siguientes observaciones sobre la patentabilidad del capítulo reivindicatorio de la solicitud:

“El objeto de las reivindicaciones 15 a 20 no es patentable de acuerdo con el art. 14, dado que se reclama el uso de la molécula de unión para estimular una respuesta inmune, en el tratamiento de una enfermedad o para detectar LAG-3”

Con el objetivo de superar esta objeción, se eliminaron las reivindicaciones 15 a 20 del capítulo reivindicatorio.

4. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Art. 30 D486 y Art 22 PCT).

En el numeral 4 del oficio No. **17575**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- *Las reivindicaciones 6 y 7 no son concisas porque mencionan que la molécula de unión es biespecífica y es capaz de unirse a "un segundo epítipo" y que el epítipo "es un epítipo de una molécula implicada en regular un punto de control inmune presente en la superficie de la célula*

inmune", lo cual abarca múltiples posibilidades que exceden lo desarrollado por el solicitante. Se sugiere definir el epítipo teniendo en cuenta lo obtenido y probado en el capítulo descriptivo.

- *La reivindicación 8 carece de soporte porque no se evidencia en la descripción el desarrollo de moléculas que se unan a cada uno de los epítopos a los que hace alusión la reivindicación. Se sugiere definir el segundo epítipo con base en aquello que se encuentra debidamente soportado en el capítulo descriptivo.*
- *La reivindicación 13 no es clara porque menciona que la región Fc comprende "una o más modificaciones de aminoácido que reduce la afinidad de la Región Fc de variante para un FcγR", "una o más modificaciones de aminoácidos que mejoran la vida media de suero de la Región Fc variante", lo cual no permite establecer las modificaciones específicas a las que se refiere. De igual manera, la expresión "una o más" es imprecisa y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere reemplazar estas expresiones por la sustitución específica y su posición respecto de una SEQ ID NO de referencia.*

A continuación se explica cómo el nuevo capítulo reivindicatorio que ahora consta de **14 reivindicaciones** cumple con los requisitos de claridad para obtener el beneficio de patente, a pesar de las objeciones presentadas.

- Sobre las objeciones a las reivindicaciones 6 y 7 que según el examinador no son concisas porque abarcan múltiples posibilidades que exceden lo desarrollado por el solicitante, amablemente se indica que estas expresiones son claras y definen la materia que el solicitante desea proteger.

Las reivindicaciones 6 y 7 indican suficientes características estructurales de la invención que la distinguen correctamente de las moléculas existentes de la técnica anterior. En particular, la reivindicación 1, de la cual las reivindicaciones 6 y 7 dependen, define una molécula de unión de LAG-3 que comprende dominios de Cadena Pesada Variable y de Cadena Ligera Variable. Además, las secuencias de aminoácidos de CDR de cadena pesada particular y CDR de cadena ligera particular se enumeran en las subsecciones (A) a (H) de la misma reivindicación 1. Por lo tanto las

reivindicaciones 6 y 7 enumeran suficientes características estructurales para definir la presente invención y distinguirla sobre la técnica anterior, estando cualquier realización dentro del desarrollo de la invención de la presente solicitud.

Además, la presente solicitud describe varias moléculas biespecíficas ejemplares que son capaces de unirse a un "*primer epítoto*" de LAG-3 así como también a un "*segundo epítoto*" (por ejemplo, otro epítoto de LAG-3, o un epítoto de otra molécula presente en la superficie de una célula inmune).

Ver, por ejemplo, en la Descripción los párrafos [00168] a [00171] que permiten que una persona del oficio medianamente versada en la materia lograr tal molécula de unión capaz de unirse al LAG-3 así como a una segunda molécula. Por ejemplo, estructuras ilustrativas de moléculas biespecíficas de acuerdo con la presente invención se ilustran en las Figuras 1 y 2. De igual forma, la presente invención también proporciona otras construcciones tales como moléculas de unión bivalentes y trivalentes capaces de unirse al primer, segundo y tercer epítotos (ver, por ejemplo, la Descripción, párrafo [00193]).

- Sobre la objeción a la reivindicación 8 que según el examinador carece de soporte en la descripción, amablemente indicamos que dicho soporte se encuentra en los párrafos [0020], [0070], [00168] a [00170], [00182], [00186], [00190] a [00193] y [00200].
- Sobre las objeciones a la reivindicación 13 que según el examinador no es clara porque no permite establecer las modificaciones específicas a la que se refiere, amablemente se indica que la reivindicación 13 es clara y define la materia que el solicitante desea proteger correctamente como se explica a continuación.

La reivindicación 13 depende de la reivindicación 2, que depende de la reivindicación 1. Como se indicó anteriormente, la molécula de unión de LAG-3 de la reivindicación 1 comprende dominios de Cadena Pesada Variable y de Cadena Ligera Variable y además divulga secuencias particulares de aminoácidos de cadenas pesadas CDR y secuencias particulares de aminoácidos de cadenas ligeras CDR de acuerdo con las realizaciones

preferidas. De esta manera la reivindicación 13 presenta suficientes características estructurales para definir la presente invención y distinguir las moléculas reclamadas del estado del arte anterior.

Además, la solicitud de patente proporciona una orientación extensa con respecto a moléculas que comprenden la región Fc variante, y en particular regiones Fc variantes que exhiben afinidades de unión a FcγR alteradas, así como diferentes propiedades físicas y funcionales tales como vida media de suero alterado (ver, por ejemplo, el párrafo [00141] de la Descripción, que cita a Flesch y Neppert (1999) J. Clin. Lab. Anal. 14: 141 - 156; Chappel (1993) J. Biol. Chem. 33: 25124 - 25131; Chappel (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 88: 9036 - 9040 y Brüggemann (1987) J. Exp. Med 166: 1351 - 1361). Además, las regiones variantes de Fc son bien conocidas en el estado de la técnica contemporánea a la invención (véase el párrafo [00143] de la Descripción; véase también la Tabla 1, y páginas 63 y 64, que enumera mutaciones ejemplares simples, dobles, triples, cuádruples y quintuples).

5. Conclusión

Las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, explican como las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones no son un impedimento para obtener el derecho de patente, donde la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por los artículos 26, 27 y 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 14 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que de subsistir alguna duda o inquietud respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, mediante la emisión de un segundo examen de forma, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

6. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.
- Figuras 4A y 4B corregidas.

Petición

Solicito al Despacho que proceda a ordenar la publicación de esta solicitud.

Atentamente,



LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ.

C.C 41.575.435 de Bogotá.

T.P. 14.884 C.S.J.

FJG

P-966

REIVINDICACIONES (Con marcas de corrección)

1. Una molécula de unión de LAG-3 que es capaz de unirse tanto a LAG-3 humano como a LAG-3 de mono cynomolgus, caracterizada porque la molécula de unión a LAG-3 comprende un Dominio de Cadena Pesada Variable y un Dominio de Cadena Ligera Variable, en donde:

el Dominio de Cadena Pesada Variable comprende un Dominio de CDR_{H1}, un Dominio de CDR_{H2} y un Dominio de CDR_{H3}, y el Dominio de Cadena Ligera Variable comprende un Dominio de CDR_{L1}, un Dominio CDR_{L2}, y un Dominio de CDR_{L3}, en donde:

(A) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de Cadena pesada de mAb 1 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, y SEQ ID NO:10;** y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y Dominio de CDR_{L3} son las CDR de cadena ligera de mAb 1 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, y SEQ ID NO:15;**

o

(B) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de cadena pesada de mAb 1 de hLAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, y SEQ ID NO:10;** y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y Dominio de CDR_{L3} son las CDR de Cadena Ligera de mAb 1 de hLAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:14, y SEQ ID NO:15;**

o

(C) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de Cadena Pesada de mAb 2 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, y SEQ ID NO:33;** y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y Dominio de CDR_{L3} son las CDR de cadena ligera de mAb 2 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, y SEQ ID NO:38;**

o

(D) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de Cadena Pesada de mAb 3 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:42, y SEQ ID NO:43;** y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y Dominio de CDR_{L3} son las CDR de cadena ligera de mAb 3 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:46**, **SEQ ID NO:47**, y **SEQ ID NO:48**;

o

(E) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de Cadena Pesada de mAb 4 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:51**, **SEQ ID NO:52**, y **SEQ ID NO:53**; y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y Dominio de CDR_{L3} son las CDR de cadena ligera de mAb 4 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:56**, **SEQ ID NO:57**, y **SEQ ID NO:58**;

o

(F) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de Cadena Pesada de mAb 5 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:61**, **SEQ ID NO:62**, y **SEQ ID NO:63**; y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y Dominio de CDR_{L3} son las CDR de cadena ligera de mAb 5 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:66**, **SEQ ID NO:67**, y **SEQ ID NO:68**;

o

(G) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de Cadena Pesada de VH1 de mAb 6 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:71**, **SEQ ID NO:72**, y **SEQ ID NO:73**; y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y Dominio de CDR_{L3} son las CDR de cadena ligera de mAb 6 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:76**, **SEQ ID NO:77**, y **SEQ ID NO:78**;

o

(H) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de Cadena Pesada de hAb 6 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:71**, **SEQ ID NO:72**, y **SEQ ID NO:73**; y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y el Dominio de CDR_{L3} son las CDR de Cadena Ligera de hAb 6 de hLAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:87**, **SEQ ID NO:77**, y **SEQ ID NO:78**.

2. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la molécula es un anticuerpo.

3. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la molécula es un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado.

4. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la molécula comprende un Dominio Variable de Cadena Pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:16**, **SEQ ID NO:18**, **SEQ ID NO: 79**, o **SEQ ID NO: 81**.

5. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, caracterizada porque la molécula comprende un Dominio Variable de Cadena Ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:20**, **SEQ ID NO:22**, **SEQ ID NO:24**, **SEQ ID NO:26**, **SEQ ID NO:83**, o **SEQ ID NO:85**.

6. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque la molécula es una molécula de unión biespecífica, capaz de unirse simultáneamente a LAG-3 humano y a un segundo epítipo.

7. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el segundo epítipo es un epítipo de una molécula implicada en regular un punto de control inmune presente en la superficie de la célula inmune.

8. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el segundo epítipo es una epítipo de B7-H3, B7-H4, BTLA, CD40, CD40L, CD47, CD70, CD80, CD86, CD94, CD137, CD137L, CD226, CTLA-4, Galectin-9, GITR, GITRL, HHLA2, ICOS, ICOSL, KIR, LAG-3, LIGHT, MHC clase I o II, NKG2a, NKG2d, OX40, OX40L, PD1H, PD-1, PD-L1, PD-L2, PVR, SIRPa, TCR, TIGIT, TIM-3 o VISTA.

9. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, caracterizada porque la molécula es:

(a) un diacuerpo, el diacuerpo que es un complejo covalentemente unido que comprende dos o tres o cuatro cadenas de polipéptido diferentes; o

(b) una molécula de unión trivalente, la molécula de unión trivalente que es un complejo covalentemente unido que comprende tres, cuatro, o cinco cadenas de polipéptido.

10. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque la molécula comprende una región de Fc.

11. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque la molécula comprende una Dominio de Unión a Albúmina (ABD).

12. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la ABD es una ABD desinmunizada.

13. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-5 ó 10, caracterizada porque la región de Fc es una Región de Fc variante que comprende:

(a) una o más modificaciones de aminoácido que reduce la afinidad de la Región Fc de variante para un FcγR; y/o

(b) una o más modificaciones de aminoácidos que mejoran la vida media de suero de la Región Fc variante.

14. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque:

(a) las modificaciones que reducen la afinidad de la Región de Fc variante para un FcγR comprende las sustituciones:

(1) L234A; L235A; o

(2) L234A y L235A;

y

(b) las modificaciones que mejoran la vida media del suero de la Región de Fc variante comprende las sustituciones:

(1) M252Y; M252Y y S254T;

(2) M252Y y T256E;

(3) M252Y, S254T y T256E; o

(4) K288D y H435K,

en donde la numeración es aquella del índice de la UE de acuerdo con Kabat.

~~15. La molécula de unión de LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la molécula se~~

~~utiliza para estimular una respuesta inmune mediada por células T de un sujeto en necesidad del mismo.~~

~~16. La molécula de unión de LAG-3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la molécula se utiliza en el tratamiento de una enfermedad o padecimiento asociado con el sistema inmune suprimido.~~

~~17. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque la enfermedad o padecimiento es cáncer o una infección.~~

~~18. La molécula de unión de LAG-3 de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque la enfermedad o padecimiento es un cáncer se caracteriza por la presencia de una célula cancerosa seleccionada del grupo que consiste de una célula de: un tumor de glándula adrenal, un cáncer asociado al SIDA, un sarcoma alveolar de partes blandas, un tumor astrocítico, cáncer de vejiga, cáncer óseo, un cáncer de cerebro y médula espinal, un tumor cerebral metastásico, un cáncer de mama, unos tumores de cuerpo carotídeo; un cáncer cervical, un condrosarcoma, un cordoma, un carcinoma de célula renal cromóforo, un carcinoma de célula clara, un cáncer de colon, un cáncer colorectal, un histiocitoma fibroso benigno cutáneo, un tumor desmoplástico de células redondas pequeñas, un ependimoma, un tumor de Erwing, un condrosarcoma mixoide extraesquelético, una fibrogenesis imperfecta ósea, una displasia fibrosa del hueso, un cáncer de vesícula o de conducto biliar, cáncer gástrico, un trastorno trofoblástico gestacional, un tumor de célula germinal, un cáncer de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, un tumor de células de los islotes, un Sarcoma de Kaposi, un cáncer renal, una leucemia, un lipoma/tumor lipomatoso benigno, un liposarcoma/tumor lipomatoso maligno, un cáncer hepático, un linfoma, un cáncer pulmonar, un meduloblastoma, un melanoma, un meningioma, una neoplasia endócrina múltiple, un mieloma múltiple, un síndrome mielodisplástico, un neuroblastoma, tumores neuroendócrinos, un cáncer ovárico, un cáncer pancreático, un carcinoma papilar tiroideo, un tumor paratiroideo, un cáncer pediátrico, un tumor de la vaina del nervio periférico, un feocromocitoma, un tumor pituitario, un cáncer prostático, un melanoma uveal posterior, un trastorno hematológico raro, un cáncer renal metastásico, un tumor rabdoide, un rhabdomyosarcoma, un sarcoma, un cáncer de piel, un sarcoma de tejido blando, un cáncer de células escamosas, un cáncer de estómago, un~~

~~sarcoma sinovial, un cáncer testicular, un carcinoma de timo, un timoma, un cáncer de tiroides metastásico, y un cáncer uterino.~~

~~19. La molécula de unión de LAG-3 de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque la enfermedad o padecimiento es cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, glioma, cáncer renal, cáncer de mama, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, neuroblastoma, sarcoma, linfoma de no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer rectal, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfoblástica B aguda (B-ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia de célula pilosa (HCL), neoplasia de célula dendrítica plasmacitoide blástica (BPDCN), linfomas de no Hodgkin (NHL), incluyendo leucemia de célula del manto (MLC), y linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Hodgkin, mastocitosis sistémica, o linfoma de Burkitt.~~

~~20. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizada porque la molécula se etiqueta detectablemente y se utiliza en la detección de LAG-3.~~

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de unión de LAG-3 que es capaz de unirse tanto a LAG-3 humano como a LAG-3 de mono cynomolgus, caracterizada porque la molécula de unión a LAG-3 comprende un Dominio de Cadena Pesada Variable y un Dominio de Cadena Ligera Variable, en donde:

el Dominio de Cadena Pesada Variable comprende un Dominio de CDR_{H1}, un Dominio de CDR_{H2} y un Dominio de CDR_{H3}, y el Dominio de Cadena Ligera Variable comprende un Dominio de CDR_{L1}, un Dominio CDR_{L2}, y un Dominio de CDR_{L3}, en donde:

(A) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de Cadena pesada de mAb 1 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:8**, **SEQ ID NO:9**, y **SEQ ID NO:10**; y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y Dominio de CDR_{L3} son las CDR de cadena ligera de mAb 1 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:13**, **SEQ ID NO:14**, y **SEQ ID NO:15**;

o

(B) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de cadena pesada de mAb 1 de hLAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:8**, **SEQ ID NO:9**, y **SEQ ID NO:10**; y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y Dominio de CDR_{L3} son las CDR de Cadena Ligera de mAb 1 de hLAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:28**, **SEQ ID NO:14**, y **SEQ ID NO:15**;

o

(C) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de Cadena Pesada de mAb 2 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:31**, **SEQ ID NO:32**, y **SEQ ID NO:33**; y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y Dominio de CDR_{L3} son las CDR de cadena ligera de mAb 2 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:36**, **SEQ ID NO:37**, y **SEQ ID NO:38**;

o

(D) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de Cadena Pesada de mAb 3 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:41**, **SEQ ID NO:42**, y **SEQ ID NO:43**; y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y Dominio de CDR_{L3} son las CDR de cadena ligera de mAb 3 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:46**, **SEQ ID NO:47**, y **SEQ ID NO:48**;

o

(E) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de Cadena Pesada de mAb 4 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:51**, **SEQ ID NO:52**, y **SEQ ID NO:53**; y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y Dominio de CDR_{L3} son las CDR de cadena ligera de mAb 4 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:56**, **SEQ ID NO:57**, y **SEQ ID NO:58**;

o

(F) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de Cadena Pesada de mAb 5 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:61**, **SEQ ID NO:62**, y **SEQ ID NO:63**; y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y Dominio de CDR_{L3} son las CDR de cadena ligera de mAb 5 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:66**, **SEQ ID NO:67**, y **SEQ ID NO:68**;

o

(G) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de Cadena Pesada de VH1 de mAb 6 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:71**, **SEQ ID NO:72**, y **SEQ ID NO:73**; y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y Dominio de CDR_{L3} son las CDR de cadena ligera de mAb 6 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:76**, **SEQ ID NO:77**, y **SEQ ID NO:78**;

o

(H) (1) el Dominio de CDR_{H1}, Dominio de CDR_{H2}, y Dominio de CDR_{H3} son las CDR de Cadena Pesada de hAb 6 de LAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:71**, **SEQ ID NO:72**, y **SEQ ID NO:73**; y

(2) el Dominio de CDR_{L1}, Dominio de CDR_{L2}, y el Dominio de CDR_{L3} son las CDR de Cadena Ligera de hAb 6 de hLAG-3, y tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos: **SEQ ID NO:87**, **SEQ ID NO:77**, y **SEQ ID NO:78**.

2. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la molécula es un anticuerpo.

3. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la molécula es un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado.

4. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la molécula comprende un Dominio Variable de Cadena Pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO: 79, o SEQ ID NO: 81.**

5. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, caracterizada porque la molécula comprende un Dominio Variable de Cadena Ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:83, o SEQ ID NO:85.**

6. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque la molécula es una molécula de unión biespecífica, capaz de unirse simultáneamente a LAG-3 humano y a un segundo epítipo.

7. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el segundo epítipo es un epítipo de una molécula implicada en regular un punto de control inmune presente en la superficie de la célula inmune.

8. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el segundo epítipo es una epítipo de B7-H3, B7-H4, BTLA, CD40, CD40L, CD47, CD70, CD80, CD86, CD94, CD137, CD137L, CD226, CTLA-4, Galectin-9, GITR, GITRL, HHLA2, ICOS, ICOSL, KIR, LAG-3, LIGHT, MHC clase I o II, NKG2a, NKG2d, OX40, OX40L, PD1H, PD-1, PD-L1, PD-L2, PVR, SIRPa, TCR, TIGIT, TIM-3 o VISTA.

9. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, caracterizada porque la molécula es:

(a) un diacuerpo, el diacuerpo que es un complejo covalentemente unido que comprende dos o tres o cuatro cadenas de polipéptido diferentes; o

(b) una molécula de unión trivalente, la molécula de unión trivalente que es un complejo covalentemente unido que comprende tres, cuatro, o cinco cadenas de polipéptido.

10. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque la molécula comprende una región de Fc.

11. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque la molécula comprende una Dominio de Unión a Albúmina (ABD).

12. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la ABD es una ABD desinmunizada.

13. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-5 ó 10, caracterizada porque la región de Fc es una Región de Fc variante que comprende:

(a) una o más modificaciones de aminoácido que reduce la afinidad de la Región Fc de variante para un FcγR; y/o

(b) una o más modificaciones de aminoácidos que mejoran la vida media de suero de la Región Fc variante.

14. La molécula de unión a LAG-3 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque:

(a) las modificaciones que reducen la afinidad de la Región de Fc variante para un FcγR comprende las sustituciones:

(1) L234A; L235A; o

(2) L234A y L235A;

y

(b) las modificaciones que mejoran la vida media del suero de la Región de Fc variante comprende las sustituciones:

(1) M252Y; M252Y y S254T;

(2) M252Y y T256E;

(3) M252Y, S254T y T256E; o

(4) K288D y H435K,

en donde la numeración es aquella del índice de la UE de acuerdo con Kabat.

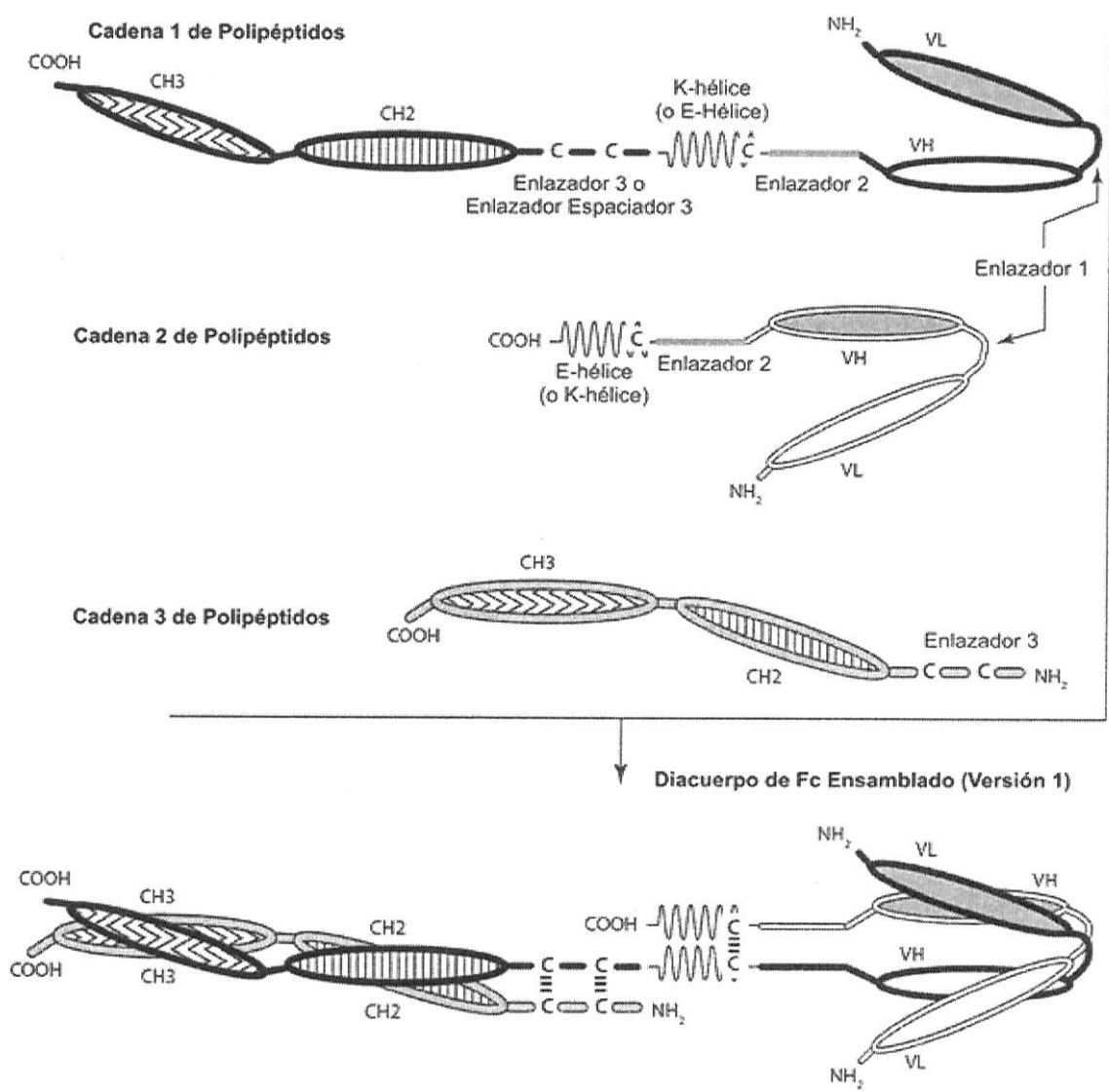


Figura 4A

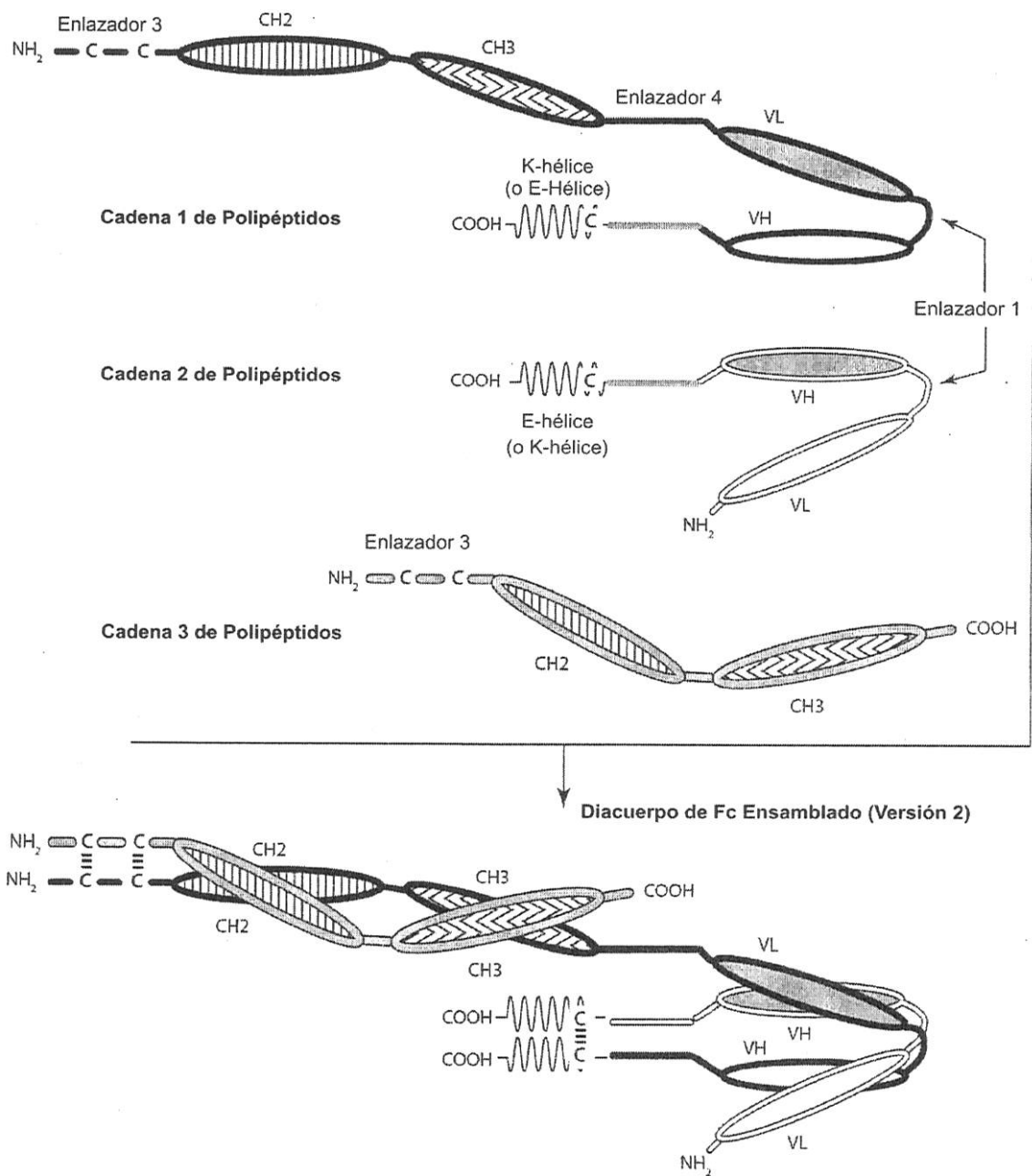


Figura 4B