

REIVINDICACIONES MODIFICADAS EN RESPUESTA A ACCIÓN OFICIAL DE FORMA

1. Un anticuerpo aislado, CARACTERIZADO PORQUE se une específicamente a la proteína CTLA-4 humana, que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las regiones determinantes de la complementariedad CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y una región variable de la cadena liviana que comprende las regiones determinantes de la complementariedad CDRL1, CDRL2 y CDRL3, en donde:

(a) CDRH1 comprende la secuencia de aminoácidos SYX₁MX₂ (SEQ ID N°: 22), en donde

X₁ es S o A; y

X₂ es N o S;

(b) CDRH2 comprende la secuencia de aminoácidos SSSSSSYIYYADSVKG (SEQ ID N°: 2);

(c) CDRH3 comprende la secuencia de aminoácidos VGLMGPFXI (SEQ ID N°: 23), en donde

X es D o N;

(d) CDRL1 comprende la secuencia de aminoácidos RASQSVX₁X₂YLX₃ (SEQ ID N°: 24), en donde:

X₁ es S o G;

X₂ es R, S o T; y

X₃ es G o A;

(e) CDRL2 comprende la secuencia de aminoácidos X₁X₂SX₃RAT (SEQ ID N°: 25), en donde:

X₁ es G o A;

X₂ es A o T; y

X₃ es T, S, R o N; y

(f) CDRL3 comprende la secuencia de aminoácidos QQYGX₁SPX₂T (SEQ ID N°: 26), en donde:

X₁ es S o T; y

X₂ es W o F.

2. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE CDRH1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID N°: 1 y 27.

3. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO PORQUE CDRH3 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID N°: 3 y 28

4. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADO PORQUE CDRL1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID N°: 4, 29 y 30.

5. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, CARACTERIZADO PORQUE CDRL2 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID N°: 5 y 31-35.

6. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-5,

CARACTERIZADO PORQUE CDRL3 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID N°: 6, 36 y 37.

7. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADO PORQUE las CDRH1, CDRH2 y CDRH3 comprenden las secuencias de aminoácidos de las CDRH1, CDRH2 y CDRH3, respectivamente, ilustradas en las SEQ ID N°: 1, 2 y 3; 27, 2 y 3; o 27, 2 y 28.

8. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, CARACTERIZADO PORQUE las CDRL1, CDRL2 y CDRL3 comprenden las secuencias de aminoácidos de las CDRL1, CDRL2 y CDRL3, respectivamente, ilustradas en las SEQ ID N°: 4, 5 y 6; 29, 32 y 36; 29, 33 y 37; 30, 31 y 6; 29, 34 y 6; o 29, 35 y 37.

9. Un anticuerpo aislado, CARACTERIZADO PORQUE se une específicamente a la proteína CTLA-4 humana, que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las regiones determinantes de la complementariedad CDRH1, CDRH2 y CDRH3, y una región variable de la cadena liviana que comprende las regiones determinantes de la complementariedad CDRL1, CDRL2 y CDRL3, en donde las CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 y CDRL3 comprenden las secuencias de aminoácidos ilustradas en las SEQ ID N°: 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente.

10. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 72.

11. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos un 75%, un 80%, un 85%, un 90%, un 95% o un 100% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID N°: 7 y 38-42.

12. El anticuerpo aislado de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 12.

13. El anticuerpo aislado de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 93.

14. El anticuerpo aislado de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 14.

15. El anticuerpo aislado de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 94.

16. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal de la IGHV3-21 humana.

17. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 73.

18. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una región variable de la cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos un 75%, un 80%, un 85%, un 90%, un 95% o un 100% idéntica a una

secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID N°: 8 y 43-47.

19. El anticuerpo aislado de la reivindicación 18, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 13.

20. El anticuerpo aislado de la reivindicación 18, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 15.

21. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una región variable de la cadena liviana que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal de la IGKV3-20 humana o una secuencia de línea germinal de la IGKV3-11 humana.

22. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena liviana, respectivamente, comprenden las secuencias de aminoácidos ilustradas en las SEQ ID N°: 7 y 8; 7 y 44; 7 y 45; 38 y 8; 38 y 45; 39 y 43; 39 y 45; 39 y 46; 39 y 47; 40 y 43; 40 y 8; 40 y 44; 40 y 45; 41 y 8; 41 y 44; 41 y 45; 41 y 47; 42 y 43; o 42 y 45.

23. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o 16-22, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en las IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ y IgA₂ humanas.

24. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, 21-22 ó 23, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una región constante de la cadena liviana seleccionada del grupo que consiste en las IgG_k y IgG_λ humanas.

25. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 16-22 ó 23, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada de la IgG humana que es una variante de una región constante de la cadena pesada de la IgG humana de tipo salvaje, en donde la variante de la región constante de la cadena pesada de la IgG humana se une a receptores Fc gamma humanos seleccionados del grupo que consiste en FcγRIIB y FcγRIIA con mayor afinidad que la región constante de la cadena pesada de la IgG humana de tipo salvaje se une a los receptores Fc gamma humanos.

26. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 16-22 ó 23, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada de la IgG humana que es una variante de una región constante de la cadena pesada de la IgG humana de tipo salvaje, en donde la variante de la región constante de la cadena pesada de la IgG humana se une al FcγRIIB humano con mayor afinidad que la región constante de la cadena pesada de la IgG humana de tipo salvaje se une al FcγRIIB humano.

27. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende al anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1- 26, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

28. Un polinucleótido aislado, CARACTERIZADO PORQUE codifica una cadena pesada y/o liviana del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-26.

29. Un vector, CARACTERIZADO PORQUE comprende al polinucleótido

de la reivindicación 28.

30. Una célula huésped recombinante, CARACTERIZADA PORQUE comprende al polinucleótido de la reivindicación 28 o al vector de la reivindicación 29.

31. Un método para producir un anticuerpo que se une al CTLA-4 humano, CARACTERIZADO PORQUE dicho método comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 30 de modo tal que se expresa el polinucleótido y se produce el anticuerpo.