

**REIVINDICACIONES MODIFICADAS EN RESPUESTA A ACCIÓN
OFICIAL DE FORMA**

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

(a) CDRH1 comprende la secuencia de aminoácidos SYGMH (SEQ ID N° 1);

(b) CDRH2 comprende la secuencia de aminoácidos VIWX1DGSNX2YYADSVX3G (SEQ ID N° 32), donde

X1 es Y o F;

X2 es K o E; y

X3 es K o M;

(c) CDRH3 comprende la secuencia de aminoácidos NX1DX2 (SEQ ID N° 33), donde

X1 es G o V; y

X2 es H o Y;

(d) CDRL1 comprende la secuencia de aminoácidos RASQSVSSNLA (SEQ ID N° 4);

(e) CDRL2 comprende la secuencia de aminoácidos GASTRAT (SEQ ID N° 5); y

(f) CDRL3 comprende la secuencia de aminoácidos QQYNNWPRT (SEQ ID N° 6).

2. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE CDRH2 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID N° 2 y 34-36.

3. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO PORQUE CDRH3 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona

del grupo que consiste en SEQ ID N° 3, 7 y 37.

4. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADO PORQUE CDRH1, CDRH2 y CDRH3 comprenden las secuencias de aminoácidos CDRH1, CDRH2 y CDRH3, respectivamente, que se detallan en SEQ ID N° 1, 2 y 3; 1, 2 y 7; 1, 2 y 37; 1, 34 y 7; 1, 35 y 7; o 1, 36 y 7.

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

6. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las regiones de determinación de la complementariedad CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y una región variable de la cadena liviana que comprende las regiones de determinación de la complementariedad CDRL1, CDRL2 y CDRL3, donde CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 y CDRL3 comprenden las secuencias de aminoácidos que se detallan en SEQ ID N° 1, 2, 7, 4, 5 y 6, respectivamente.

7. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 49.

8. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100% idéntica a una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID N° 15, 17 y 26-31.

9. El anticuerpo aislado de la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID N° 52.

10. El anticuerpo aislado de la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 54.

11. El anticuerpo aislado de la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 53.

12. El anticuerpo aislado de la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 55.

13. El anticuerpo aislado de la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 56.

14. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que deriva de una secuencia de la línea germinal humana IGHV3-33.

15. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID N° 16.

16. El anticuerpo aislado de la reivindicación 15, CARACTERIZADO PORQUE comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 19.

17. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena liviana que tiene una secuencia de aminoácidos que deriva de una secuencia de la línea germinal humana IGKV3-15.

18. 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 que se

detallan en SEQ ID N° 15 y 16; 17 y 16; 26 y 16; 27 y 16; 28 y 16; 29 y 16; 30 y 16; o 31 y 16.

19. Un anticuerpo aislado CARACTERIZADO PORQUE compite por la unión a la PD-1 humana con un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

20. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, CARACTERIZADO PORQUE se une a un epítipo que consiste en los residuos 107-122 de SEQ ID N° 74, residuos 5-22 de SEQ ID N° 74, residuos 6-15 de SEQ ID N° 74, residuos 130-138 de SEQ ID N° 74, o residuos 106-113 de SEQ ID N° 74.

21. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, 14-18 y 19-20 CARACTERIZADO PORQUE comprende una región constante de la cadena pesada que se selecciona del grupo que consiste en la IgG1, la IgG2, la IgG3, la IgG4, la IgA1 y la IgA2 humanas.

22. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, 14-18 y 19-20, CARACTERIZADO PORQUE 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 salvaje, donde la variante de la región constante de la cadena pesada de la IgG humana se une a un receptor Fc humano con una afinidad menor que la región constante de la cadena pesada de la IgG humana salvaje.

23. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

24. Un polinucleótido aislado CARACTERIZADO PORQUE codifica una cadena pesada y/o liviana de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-22.

25. Un vector CARACTERIZADO PORQUE comprende un polinucleótido de la reivindicación 24.

26. Una célula huésped recombinante CARACTERIZADA PORQUE comprende un polinucleótido de la reivindicación 62 o un vector de la reivindicación 25.

27. Un método para producir un anticuerpo que se une a la PD-1 humana, CARACTERIZADO PORQUE comprende cultivar una célula huésped de la reivindicación 26 de manera tal de expresar el polinucleótido y producir el anticuerpo.