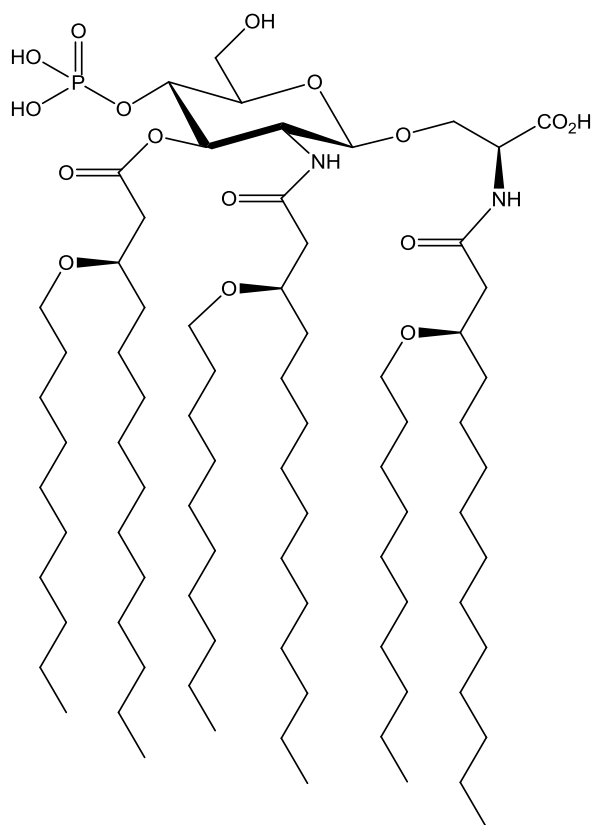


CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Examen de Forma)

1. Una combinación de una proteína de unión a antígeno (ABP) que se une a OX40 y un modulador de TLR4, y en donde el ABP modula OX40.
2. La combinación como se reivindica en la Reivindicación 1, en donde el ABP que se une a OX40 es un anticuerpo monoclonal humanizado que comprende:
 - una región variable de cadena pesada CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90% de identidad respecto a una secuencia de aminoácidos elegida a partir de: SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 13;
 - una región variable de cadena pesada CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90% de identidad respecto a una secuencia de aminoácidos elegida a partir de: SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 14;
 - una región variable de cadena pesada CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90% de identidad respecto a una secuencia de aminoácidos elegida a partir de: SEQ ID NO: 3 y SEQ ID NO: 15;
 - una región variable de cadena ligera CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90% de identidad respecto a una secuencia de aminoácidos elegida a partir de: SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 19;
 - una región variable de cadena ligera CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90% de identidad respecto a una secuencia de aminoácidos elegida a partir de: SEQ ID NO: 8 y SEQ ID NO: 20; y
 - una región variable de cadena ligera CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90% de identidad respecto a una secuencia de aminoácidos elegida a partir de: SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 21.
3. Una combinación como se reivindica en las Reivindicaciones 1 o 2, en donde el ABP que se une a OX40 es un anticuerpo monoclonal humanizado que comprende:

- a) una región variable de cadena pesada CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1;
 - b) una región variable de cadena pesada CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2;
 - c) una región variable de cadena pesada CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3;
 - d) una región variable de cadena ligera CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 7;
 - e) una región variable de cadena ligera CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 8; y
 - f) una región variable de cadena ligera CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 9.
4. Una combinación como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el ABP que se une a OX40 es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90% de identidad respecto a una secuencia de aminoácidos elegida a partir de: SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 5, en donde el anticuerpo comprende además una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90% de identidad respecto a una secuencia de aminoácidos elegida a partir de: SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11.
5. Una combinación como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el ABP que se une a OX40 es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 5; y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 11.
6. Una combinación como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el modulador de TLR4 es un agonista de TLR4.

7. Una combinación como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el modulador de TLR4 es una glucosaminida fosfato de aminoalquilo (AGP).
8. Una combinación como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde el modulador de TLR4 es un compuesto elegido a partir de: la Fórmula I y la Fórmula Ia.
9. Una combinación como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el modulador de TLR4 es elegido a partir de: CRX-601; CRX-547; CRX-602; y CRX-527.
10. Una combinación como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde el modulador de TLR4 tiene la Fórmula CRX-601 siguiente:



CRX-601

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo de OX40 que se une al OX40 de ser humano y una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de TLR4.

12. La composición farmacéutica como se reivindica en la Reivindicación 11, en donde el anticuerpo que se une al OX40 de ser humano comprende una región VH, región que tiene una secuencia de aminoácidos elegida a partir de: una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a la secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO:4; una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a la secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO:5, y VL que tiene una secuencia de aminoácidos elegida a partir de: una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica la secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO:10; y una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a la secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO:11, y en donde el agonista de TLR4 es CRX-601.
