

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: Expediente No. NC2016/0005677

**Solicitud de registro de Patente de Invención denominada
“DIACUERPOS ENLAZADOS COVALENTEMENTE QUE TIENEN
INMUNOREACTIVIDAD CON PD-1 Y LAG-3”**

Solicitud PCT No. PCT/US2015/036634.

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. **2642** que fue notificado el 07 de marzo de 2018.

1. Respecto al Título de la solicitud

En el numeral 4 del oficio No. **2642**, se presentan las siguientes observaciones sobre el título de la solicitud:

“El título no divulga de manera adecuada la invención ya que hace referencia los métodos de uso de los anticuerpos reivindicados, que se consideran materia no patentable de acuerdo con el Artículo 14 de la Decisión 486. Se sugiere eliminar las referencias 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 para eliminar la referencia a ‘los métodos de uso’:

**“DIACUERPOS ENLAZADOS COVALENTEMENTE QUE TIENEN
INMUNOREACTIVIDAD CON PD-1 Y LAG-3, ~~Y MÉTODOS DE USO DE LOS~~
MISMOS”**

Quedando el título de la siguiente manera:

**“DIACUERPOS ENLAZADOS COVALENTEMENTE QUE TIENEN
INMUNOREACTIVIDAD CON PD-1 Y LAG-3”**

**2. 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. **2642**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- 1. La reivindicación 1 no es clara, ni concisa, ya que se refiere a un diacuerpo biespecífico de cuatro cadenas de polipéptidos, no obstante:
 - (i) no se incluye dentro del preámbulo los antígenos de unión a los cuales está direccionado el anticuerpo, que se consideran una característica esencial,
 - (ii) se incluyen características no esenciales en prosa excesiva que impiden la comprensión clara de la estructura reivindicada, ya que por ejemplo, la información sobre la unión covalente de las cadenas del literal (A) o la asociación entre ellas para la formación de sitios de unión descrita en los literales (1) y (2), es irrelevante si no se incluye alguna estructura (SEQ ID NO) para cada una de las cadenas; adicionalmente, dichos literales incluyen términos imprecisos ya que se menciona la expresión “dos de los sitios de unión de epítotope formados son capaces de unirse inmunospecíficamente a un epítotope PD-1” o “(..) a un epítotope LAG-3”, es decir, no se menciona cuáles de los conjuntos de cadenas forman cada uno de los sitios de unión,
 - (iii) si bien de los literales (B) y (C) se entiende que cada una de las cuatro cadenas polipeptídicas comprende una región variable de cadena ligera, una región variable de cadena pesada y un dominio de promoción de homodímeros, no se menciona el epítotope de unión de cada una de las regiones variables de cadena ligera y pesada, ya que se incluye la expresión “es inmunoespecífico para PD-1 o LAG-3” es decir, se presenta ambigüedad estructural en cada una de las

regiones de unión, así mismo no se mencionan las secuencias de los dominios de promoción de heterodimeros que son esenciales para la definición de una molécula de diacuerpo bi-especifico de cuatro cadenas, más aun teniendo en cuenta que los dominios de promoción de heterodimeros son diferentes entre cada una de las cadenas, así mismo se incluye dentro de cada uno de los cuatro polipéptidos un dominio de CH2-CH3, no obstante de acuerdo con la gráfica referida solamente dos de las cadenas comprenden dicho dominio.

(iv) finalmente el literal (ii) incluye unas secuencias para la primera y segunda cadenas de polipéptidos, pero no hace referencia a las secuencias de aminoácidos para la tercera y cuarta cadena de polipéptidos impidiendo entonces la caracterización estructural completa de la molécula reivindicada ya que solo refiere estructuralmente uno de los sitios de unión.

Se sugiere al solicitante eliminar las referencias descriptivas en prosa excesiva que restan concisión a la reivindicación e impiden su comprensión, así mismo referir de manera clara las características esenciales de la molécula biespecífica reivindicada que son: las secuencias completas de aminoácidos las cuatro cadenas polipeptídicas, o las secuencias de las ocho regiones variables de cadena ligera y pesada mencionando para cada una de estas su antígeno de unión e incluyendo las secuencias de cada uno de los dominios de promoción de heterodimeros, que también caracterizan la molécula de diacuerpo biespecífico de cuatro cadenas.

- 2. Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras ya que se refieren a las secuencias de las regiones variables de cadena pesada y ligera del brazo de unión a LAG-3 o a PD-1 del anticuerpo que se consideran características técnicas esenciales. Se recuerda al solicitante que una reivindicación dependiente tiene como función la inclusión de modalidades preferidas o características adicionales no esenciales, por lo que las secuencias de los dominios estructurales de la molécula reivindicada se consideran esenciales ya que permiten la caracterización estructural de la misma y deben estar incluidas necesariamente en la reivindicación independiente.

- 3. La reivindicación 5 no es clara ya que se refiere a una composición farmacéutica que no es definida por sus componentes y las proporciones de los mismos e incluye la expresión: “comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del diacuerpo (...)”, que hace referencia a la dosificación para su uso terapéutico. Se sugiere al solicitante evitar las expresiones relacionadas con el uso terapéutico que se refieran a materia no patentable e incluir las características esenciales como lo son los componentes y las proporciones de los mismos.

Con el fin de superar las objeciones presentadas respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 9 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones de claridad expuestas previamente:

- Respecto al preámbulo que según el examinador no incluye los antígenos de unión a los cuales está direccionada la invención, se indica que el preámbulo de la reivindicación 1 se ha modificado para indicar explícitamente que dicho diacuerpo es “capaz de unir específicamente al epítopo de PD-1 y a un epítopo de LAG-3”.
- Respecto a las objeciones del examinador donde afirma que las definiciones relacionadas con los dominios y sus asociaciones son irrelevantes sin la estructura (por ejemplo, SEQ ID NO) para cada cadena, se indica que la reivindicación 1 se ha redefinido para recitar características particulares que caracterizan cada una de las cadenas de polipéptidos.

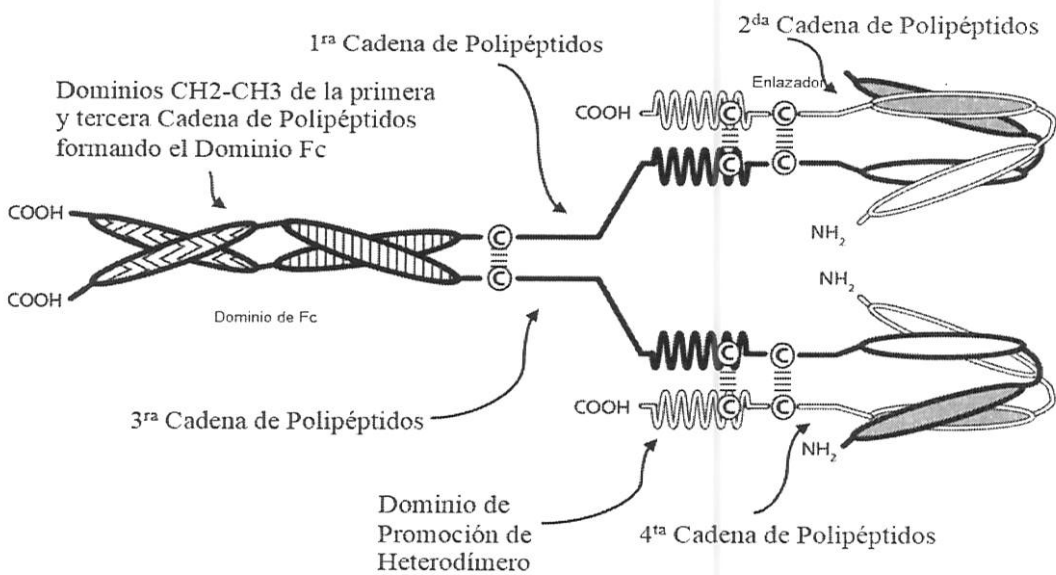
Específicamente, la reivindicación 1 fue modificada para ahora describir:

- Que la primera y/o tercera cadenas de polipéptidos comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14 o 16, o de la SEQ ID NO: 15 o 17.
- Que los dominios CH2-CH3 de las cadenas primera y tercera se asocian para formar un dominio Fc.

- o Que la segunda y/o cuarta cadenas de polipéptidos comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:14 o SEQ ID NO:16 si dicha primera y/o tercera cadena de polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15 o SEQ ID NO:17, o SEQ ID NO:15 o SEQ ID NO:17 si la primera y/o tercera cadena de polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14 o SEQ ID NO:16.
- o Que el primer y tercer Sitio de Unión de Epítipo son capaces de unirse específicamente a un epítipo de PD-1 y el segundo y cuarto Sitio de Unión de Epítipo son capaces de unirse específicamente a un epítipo de LAG-3; o el primer y tercer Sitio de Unión de Epítipo son capaces de unirse específicamente a un epítipo de LAG-3 y el segundo y cuarto Sitio de Unión de Epítipo son capaces de unirse específicamente a un epítipo de PD-1.

De lo anterior se concluye que la nueva reivindicación 1 presenta suficientes características estructurales que distinguen correctamente el diacuerpo Fc biespecífico de la presente invención de las moléculas existentes en el estado de la técnica anterior. La estructura del dominio Fc biespecífico reclamado por el nuevo capítulo reivindicatorio se presenta por ejemplo en la Figura 4 de la presente solicitud.

Para su rápida referencia, a continuación se presenta la figura 4 con anotaciones para la fácil referencia de las características descritas en la nueva reivindicación 1:



Como se muestra en la imagen anterior, los dominios VL y VH de la primera y segunda cadena de polipéptido se asocian para formar el primer y segundo sitio de Unión de Epítopo. Los dominios VL y VH de la tercer y cuarta cadena de polipéptido se asocian para formar el tercero y cuarto sitio de Unión de Epítopo, como se describe en la reivindicación 1. Dos de los sitios de Unión de Epítopo (por ejemplo, el primer y tercer sitio) son capaces de unirse específicamente a un epítopo de PD-1, y los otros dos sitios de Unión de Epítopo son capaces de unirse específicamente al epítopo de LAG-3, o viceversa, como se recita en la nueva reivindicación 1.

- Sobre las objeciones a las reivindicaciones 3 y 4 donde el examinador afirma que *“los dominios estructurales de la molécula reivindicada se consideran esenciales ya que permiten la caracterización estructural de la misma y deben estar incluidas necesariamente en la reivindicación independiente”* (Subrayado fuera de texto), se indica que los *“dominios estructurales”* fueron más detalladamente incluidos en la reivindicación independiente 1 como se explicó anteriormente superando también esta objeción.
- Sobre la objeción a la reivindicación 5, se indica que el fragmento *“una cantidad terapéuticamente efectiva”* que según el examinador hace referencia a la dosificación para su uso terapéutico, fue eliminado superando así esta objeción.

Adicionalmente se indica que se incluyeron las nuevas reivindicaciones 5 a 8, las cuales todas dependen de la reivindicación 1 y, por lo tanto, definen con más detalle el diacuerpo de Fc biespecífico que se reclama en dicha reivindicación 1. De esta forma, las nuevas reivindicaciones 5 a 8 no plantean impedimentos de patentabilidad nuevos y son igualmente patentables que la reivindicación 1, por al menos los motivos señalados anteriormente sobre la claridad de la reivindicación 1.

3. Respecto a la Determinación del Estado de la Técnica y al Examen de Patentabilidad

En el numeral 5 del oficio citado sobre la *“Determinación del Estado de la Técnica”*, ese Despacho señala:

"El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la prioridad: 26 de junio de 2014 y no se encontraron documentos que anticipen el objeto de esta solicitud"

De lo anterior se concluye que no existen documentos que divulguen o sugieran la materia que se reclama en la presente solicitud.

De lo anterior se indica que el nuevo capítulo reivindicatorio que ahora se presenta corresponde a un capítulo reivindicatorio cuya materia está definida con más detalle y que por lo tanto el presente capítulo reivindicatorio mantiene la novedad y nivel inventivo reconocido por el Oficio No. 2642.

4. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, permiten superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, según los requerimientos del Examinador.

De otra parte, lo revelado en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud, resulta completamente NOVEDOSO E INVENTIVO sobre el estado de la técnica, lo que se evidencia en la ausencia de anterioridades encontradas por el examinador.

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 9 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 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 fondo, 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.

5. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.

Petición

Solicito al Despacho, y en el evento que el examinador considere que pese a las modificaciones presentadas aún existen objeciones, que proceda a emitir un segundo examen de fondo sobre el nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

En este sentido, y de acuerdo con lo establecido en el inciso segundo del numeral 1.2.2.5.1 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única, requiero se me comunique a través del SIPI o cualquier otro medio la existencia de estas objeciones para, de esta manera, proceder a realizar el nuevo pago del examen de patentabilidad de la solicitud de la referencia.

Atentamente,



LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ.

C.C 41.575.435 de Bogotá.

T.P. 14.884 C.S.J.

FJG

P-891

REIVINDICACIONES (Con marcas de corrección)

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

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

(B) dichas primera y tercera cadenas de polipéptidos de dicho diacuerpo cada una comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal:7

(1) un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo capaz de unir a ~~que es inmuno-específico para PD-1 o LAG-3~~7

(2) -un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo capaz de unir a ~~que es inmuno-específico para LAG- 3 o PD-1~~7

(3) un Dominio de Promoción de Heterodímero, en donde dicho Dominio de Promoción de Heterodímero de dicha primera y/o tercera cadena de polipéptidos comprende una secuencia de aminoácidos de:

(i) SEQ ID NO:14 o SEQ ID NO:16; o

(ii) SEQ ID NO:15 o SEQ ID NO:17;

y

(4) un Dominio de CH2-CH3, en donde dichos Dominio CH2-CH3 de dicha primera cadena de polipéptidos es asociada con dicho Dominio CH2-CH3 de dicha tercera cadena de polipéptidos para formar un Domino de Fc ~~Dominios Variables de Cadena Ligera y dichos Dominios Variables de Cadena Pesada de dichas primera y tercera cadenas de polipéptidos no se asocian para formar un Sitio de Unión de Epítopo capaz de~~

~~unir un epítipo de PD-1 o un epítipo de LAG-3; y~~

(C) dicha segunda y ~~dicha~~ cuarta cadena de polipéptidos de dicho diacuerpo cada una comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal;7

(1) un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo capaz de unir a ~~que es inmuno-específico para PD-1 o LAG-3;~~7

(2) un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 o PD-1;7 y

(3) un Dominio de Promoción de Heterodímero, en donde dicho Dominio de Promoción de Heterodímero de dicha segunda y/o cuarta cadena de polipéptidos comprende una secuencia de aminoácidos de:

(i) SEQ ID NO:14 o SEQ ID NO:16 si dicha primera y/o tercera cadena de polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15 o SEQ ID NO:17; o

(ii) SEQ ID NO:15 o SEQ ID NO:17 si dicha primera y/o tercera cadena de polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14 o SEQ ID NO:16 ~~en donde dichos Dominios Variables de Cadena Ligera y dichos Dominios Variables de Cadena Pesada de dichas segunda y cuarta cadenas de polipéptidos no se asocian 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)—~~ dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de dicha primera cadena de polipéptido es asociado con dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de dicha segunda cadena de polipéptido para formar un primer Sitio de Unión de Epítipo;7
y

(II) dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de dicha primera cadena de polipéptido es asociado con dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de dicha segunda cadena de polipéptido para

formar un segundo Sitio de Unión de Epítopo; y

(III) ~~(2)~~ dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de dicha tercera cadena de polipéptido es asociado con dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de dicha cuarta cadena de polipéptido para formar un tercer Sitio de Unión de Epítopo; y

(IV) dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de dicha tercera cadena de polipéptido es asociado con dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de dicha cuarta cadena de polipéptido para formar un cuarto Sitio de Unión de Epítopo;

y en donde:

~~dos de dichos primero y tercero~~ Sitios de Unión de Epítopo ~~formados~~ son capaces de unirse ~~inmunoespecíficamente~~ a un epítopo de PD-1 y ~~dos de dichos segundo y cuarto~~ Sitios de Unión de Epítopo ~~formados~~ son capaces de unirse ~~inmunoespecíficamente~~ a un epítopo de LAG-3; o

dichos primero y tercero Sitios de Unión de Epítopo son capaces de unirse específicamente a un epítopo de LAG-3 y dichos segundo y cuarto Sitios de Unión de Epítopo son capaces de unirse específicamente a un epítopo de PD-1;

~~II. dichos Dominios de Promoción de Heterodímeros de dichas primera y segunda cadenas de polipéptidos difieren, donde una de dichas primera y segunda cadenas de polipéptidos tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14 o SEQ ID NO:16 y la otra de dichas primera y segunda cadenas de polipéptidos tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15 o SEQ ID NO:17; y~~

~~III. dicho Dominio CH2-CH3 de dicha primera cadena de polipéptidos es asociada con dicho Dominio CH2-CH3 de dicha tercera cadena de polipéptidos para formar un Domino de Fc.~~

2. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dichos Dominios de CH2-CH3 de dichas 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 dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo capaz de unir ~~aque es inmunoespecífico para~~ LAG-3 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:11**, y en donde dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo capaz de unir ~~que es inmunoespecífico 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 dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo capaz de unir ~~que es inmunoespecífico para~~ PD-1 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:2**, y en donde dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo capaz de unir ~~que es inmunoespecífico para~~ PD-1 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:3**.

5. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque:

(A) dichas primera y tercera cadenas de polipéptidos cada una comprende un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmunoespecífico para PD-1 y un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmunoespecífico para LAG-3; y

(B) dichas segunda y cuarta cadenas de polipéptidos cada una comprende un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmunoespecífico para LAG-3 y un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmunoespecífico para PD-1.

6. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera

de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque:

(A) dichas primera y tercera cadenas de polipéptidos cada una comprende un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 y un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1; y

(B) dichas segunda y cuarta cadenas de polipéptidos cada una comprende un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1 y un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3.

7. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque dicho Dominio de Promoción de Heterodímero de dicha primera cadena de polipéptidos comprende **SEQ ID NO:14** y dicho Dominio de Promoción de Heterodímero de dicha segunda cadena de polipéptidos comprende **SEQ ID NO:15**.

8. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque dicho Dominio de Promoción de Heterodímero de dicha primera cadena de polipéptidos comprende **SEQ ID NO:16** y dicho Dominio de Promoción de Heterodímero de dicha segunda cadena de polipéptidos comprende **SEQ ID NO:17**.

59. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende ~~una cantidad terapéuticamente efectiva~~ del diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-48, y un portador farmacéuticamente aceptable.

REIVINDICACIONES

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

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

(B) dichas primera y tercera cadenas de polipéptidos de dicho diacuerpo cada una comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal:

(1) un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo capaz de unir a PD-1 o LAG-3

(2) un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo capaz de unir a LAG- 3 o PD-1;

(3) un Dominio de Promoción de Heterodímero, en donde dicho Dominio de Promoción de Heterodímero de dicha primera y/o tercera cadena de polipéptidos comprende una secuencia de aminoácidos de:

(i) SEQ ID NO:14 o SEQ ID NO:16; o

(ii) SEQ ID NO:15 o SEQ ID NO:17;

y

(4) un Dominio de CH2-CH3, en donde dicho Dominio CH2-CH3 de dicha primera cadena de polipéptidos es asociada con dicho Dominio CH2-CH3 de dicha tercera cadena de polipéptidos para formar un Domino de Fc; y

(C) dicha segunda y cuarta cadena de polipéptidos de dicho diacuerpo cada una comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal;

(1) un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo capaz

de unir a PD-1 o LAG-3;

- (2) un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 o PD-1; y
- (3) un Dominio de Promoción de Heterodímero, en donde dicho Dominio de Promoción de Heterodímero de dicha segunda y/o cuarta cadena de polipéptidos comprende una secuencia de aminoácidos de:

- (i) **SEQ ID NO:14** o **SEQ ID NO:16** si dicha primera y/o tercera cadena de polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NO:15** o **SEQ ID NO:17**; o

- (ii) **SEQ ID NO:15** o **SEQ ID NO:17** si dicha primera y/o tercera cadena de polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NO:14** o **SEQ ID NO:16**;

en donde:

- (I) dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de dicha primera cadena de polipéptido es asociado con dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de dicha segunda cadena de polipéptido para formar un primer Sitio de Unión de Epítipo;
- (II) dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de dicha primera cadena de polipéptido es asociado con dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de dicha segunda cadena de polipéptido para formar un segundo Sitio de Unión de Epítipo;
- (III) dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de dicha tercera cadena de polipéptido es asociado con dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de dicha cuarta cadena de polipéptido para formar un tercer Sitio de Unión de Epítipo; y
- (IV) dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de dicha tercera cadena de polipéptido es asociado con dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de dicha cuarta cadena de polipéptido para formar un cuarto Sitio de Unión de Epítipo;

y en donde:

dichos primero y tercero Sitios de Unión de Epítipo son

capaces de unirse específicamente a un epítipo de PD-1 y dichos segundo y cuarto Sitios de Unión de Epítipo son capaces de unirse específicamente a un epítipo de LAG-3; o dichos primero y tercero Sitios de Unión de Epítipo son capaces de unirse específicamente a un epítipo de LAG-3 y dichos segundo y cuarto Sitios de Unión de Epítipo son capaces de unirse específicamente a un epítipo de PD-1;

2. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dichos Dominios de CH2-CH3 de dichas 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 dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo capaz de unir a LAG-3 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:11**, y en donde dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo capaz de unir 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 dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo capaz de unir PD-1 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:2**, y en donde dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo capaz de unir PD-1 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:3**.

5. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque:

(A) dichas primera y tercera cadenas de polipéptidos cada una comprende un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1 y un Dominio Variable de

Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3; y

(B) dichas segunda y cuarta cadenas de polipéptidos cada una comprende un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 y un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1.

6. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque:

(A) dichas primera y tercera cadenas de polipéptidos cada una comprende un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 y un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1; y

(B) dichas segunda y cuarta cadenas de polipéptidos cada una comprende un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1 y un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3.

7. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque dicho Dominio de Promoción de Heterodímero de dicha primera cadena de polipéptidos comprende **SEQ ID NO:14** y dicho Dominio de Promoción de Heterodímero de dicha segunda cadena de polipéptidos comprende **SEQ ID NO:15**.

8. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque dicho Dominio de Promoción de Heterodímero de dicha primera cadena de polipéptidos comprende **SEQ ID NO:16** y dicho Dominio de Promoción de Heterodímero de dicha segunda cadena de polipéptidos comprende **SEQ ID NO:17**.

9. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, y un portador farmacéuticamente aceptable.