

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable que comprende:
 - (i) una cadena pesada que comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende CDRH1: SYTMH (SEQ ID NO: 557); CDRH2: FISYDGNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 558); y CDRH3: TGWLGPFDY (SEQ ID NO: 559); y
 - (ii) una cadena liviana que comprende:
 - (a) un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende CDRL1: RASQSVGSSYLA (SEQ ID NO: 560); CDRL2: GAFSRAT (SEQ ID NO: 561); y CDRL3: QQYGSSPWT (SEQ ID NO: 562);
 - (b) un resto escindible (CM); y
 - (c) un resto enmascarador (MM), en donde el MM se selecciona del grupo que consiste en YV01 (SEQ ID NO: 1), YV02 (SEQ ID NO: 2), YV03 (SEQ ID NO: 3), YV04 (SEQ ID NO: 4), YV09 (SEQ ID NO: 9), YV23 (SEQ ID NO: 23), YV24 (SEQ ID NO: 24), YV35 (SEQ ID NO: 35), YV39 (SEQ ID NO: 39), YV51 (SEQ ID NO: 51), YV61 (SEQ ID NO: 61), YV62 (SEQ ID NO: 62), YV63 (SEQ ID NO: 63), YV64 (SEQ ID NO: 64), YV65 (SEQ ID NO: 65) y YV66 (SEQ ID NO: 66), yen donde la cadena liviana tiene la disposición estructural del extremo N-terminal al extremo C-terminal como sigue: MM-CM-VL.
2. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 1, en donde el CM es un sustrato para una proteasa seleccionada del grupo que consiste en MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP11, MMP13, MMP14, MMP17, legumaina, matriptasa, y uPA.
3. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 2, en donde el CM se selecciona del grupo que consiste en 2001 (SEQ ID NO: 297), 2003 (SEQ ID NO: 298), 2005 (SEQ ID NO: 299), 2006 (SEQ ID NO: 300), 2007 (SEQ ID NO: 301), 2008 (SEQ ID NO: 302), 2009 (SEQ ID NO: 303), 2011 (SEQ ID NO: 304), 2012 (SEQ ID NO: 305), 3001 (SEQ ID NO: 306), 3006 (SEQ ID NO: 307), 3007 (SEQ ID NO: 308), 3008 (SEQ ID NO: 309), 3009 (SEQ ID NO: 310), 3011 (SEQ ID NO: 311) y 3012 (SEQ ID NO: 312).

4. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 3, en donde el MM es YV04 (SEQ ID NO: 4), YV23 (SEQ ID NO: 23), YV24 (SEQ ID NO: 24), YV39 (SEQ ID NO: 39), YV61 (SEQ ID NO: 61), YV62 (SEQ ID NO: 62), YV63 (SEQ ID NO: 63) o YV64 (SEQ ID NO: 64).
5. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 4, en donde el MM es YV39 (SEQ ID NO: 39).
6. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 5, en donde el CM es 2001 (SEQ ID NO: 297), 2011 (SEQ ID NO: 304) o 2012 (SEQ ID NO: 305).
7. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 6, en donde el CM es 2011 (SEQ ID NO: 304).
8. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 1, que comprende:
 - (i) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 345; y
 - (ii) una cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 563, 564, y 565.
9. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 8, que comprende:
 - (i) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 345; y
 - (ii) una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 564.
10. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 9, en donde:
 - (i) la cadena pesada también comprende la secuencia del dominio constante de IgG1 humana de la SEQ ID NO: 350; y
 - (ii) la cadena liviana además comprende la secuencia del dominio constante de cadena liviana kappa humana de la SEQ ID NO: 346.

11. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 1, que además comprende un primer péptido ligador (LP1) entre el MM y el CM o entre el CM y la VL.
12. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 11, que además comprende un segundo péptido ligador (LP2), y en donde el anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable tiene la disposición estructural, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal, MM-LP1-CM-LP2-VL o MM-LP2-CM-LP1-VL.
13. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 12, en donde el LP1 y el LP2 no son idénticos entre sí.
14. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, que además comprende un espaciador, y que tiene la disposición estructural, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal, espaciador-MM-CM-VL.
15. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 12 o 14, en donde la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 448.
16. El anticuerpo anti-CTLA humano activable de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, que además comprende un agente tóxico.
17. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 16, en donde el agente tóxico se conjuga con el anticuerpo activable por medio de un ligador escindible.
18. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, que además comprende un resto detectable.
19. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 18, en donde el resto detectable es un agente de diagnóstico.
20. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19 y un portador.
21. La composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 20, que comprende un agente terapéutico adicional.

22. Una molécula de ácido nucleico que codifica la cadena pesada y/o la cadena liviana del anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15.

23. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de conformidad con la Reivindicación 22.

24. Un método para producir un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable, que comprende:

- (i) cultivar una célula que comprenda el vector de conformidad con la Reivindicación 23 en condiciones que produzcan la expresión del anticuerpo activable; y
- (ii) recuperar el anticuerpo activable.
