

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 9 de noviembre de 2018, con el N° NC2018/0012107, por SANOFI, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “PROTEÍNAS DE UNIÓN TRIESPECÍFICAS Y/O TRIVALENTES”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/027488 del 13 de abril de 2017.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 845 el 22 de noviembre de 2018, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 316, notificado el 18 de enero de 2021, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0012107 el 24 de mayo de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 39 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*”.

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 39 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0012107 el 24 de mayo de 2021, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a una proteína de unión triespecífica o trivalente que comprende cuatro cadenas polipeptídicas definidas por las fórmulas estructurales [I], [II], [III] y [IV], que conforman tres sitios de unión a antígeno y que se unen específicamente a una, dos o tres proteínas diana, donde esta proteína de unión difiere del estado de la técnica más cercano, WO2014116846, en que los polipéptidos definidos por las fórmulas estructurales [I] y [II] forman un entrecruzamiento entre el par de cadena ligera-cadena pesada de la forma VH1/VL1 y VH2/VL2 (Formato CODV-Ig), mientras que en la mencionada anterioridad, el entrecruzamiento es de la forma VH1/VL2 y VH2/VL1 (Formato DVD-Ig). Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los siguientes efectos técnicos: (i) las proteínas de unión triespecíficas son capaces de unirse

Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

a diferentes ternas de proteínas diana, lo que demuestra que cada dominio de unión en el formato triespecífico retuvo su función (Ejemplo 3 - Fig. 2, 8 y 10); (ii) las proteínas de unión triespecíficas demostraron potentes actividades de destrucción de células mediadas por anticuerpos, en comparación con los anticuerpos biespecíficos divulgados en el arte previo, los cuales mostraron una actividad de destrucción celular mínima, lo que demuestra la efectividad de la proteína de unión triespecífica para acoplar células tumorales con células T a través de un antígeno tumoral y marcadores de células T (Ejemplo 3 - Figs. 3A, 3B, 4, 5, 9A – N, 11A – 15D); (iii) las proteínas de unión triespecíficas son capaces de activar células T CD4 y células T CD8 primarias humanas efectivamente *in vitro* (Ejemplos 3 y 4 - Fig. 6A, 6B, 18E); (iv) las proteínas de unión triespecíficas evidenciaron actividades antitumorales significativas en modelos de ratón humanizados en todos los grupos de dosis. La actividad antitumoral fue dependiente de la dosis, que es estadísticamente diferente en comparación con el grupo de control a 25 µg/kg (Ejemplo 4 – Figs. 19A – 20H); y (v) las proteínas de unión triespecíficas son capaces de activar células T *in vivo*, luego de la administración de estas en ratones NSG injertados con células madre hematopoyéticas CD34+ humanas (hu-CD34) (Ejemplo 4, Fig. 24 y 25). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 39 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

6.1 Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

En primer lugar, el opositor afirma que: *“La solicitud colombiana en trámite NC2018/0012107, referida a una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno que se unen específicamente a una o más proteínas diana, no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal como puede determinarse al valorar los siguientes argumentos:*

Falta de concisión.

En primer lugar, la solicitud carece de concisión pues sus 50 reivindicaciones no definen específicamente las características técnicas de la proteína de unión reivindicada puesto que la fórmula general incluye una cantidad no determinada de posibles segmentos de proteínas, así mismo, al identificar cada segmento según una definición teórica, no existe una estructura técnica de la secuencia en cuanto a composición, longitud, forma, estructura primaria, secundaria, terciaria o cuaternaria (...).”

Continúa el opositor manifestado que: *“Adicional a lo anterior, la solicitud en estudio tampoco cumple con el criterio de claridad por cuanto no se definen las secuencias de cada segmento de la proteína tal como se puede observar de la lectura de la siguiente reivindicación principal (...) Adicionalmente, las únicas definiciones incluidas en las reivindicaciones obedecen a ligadores pero no a las regiones constantes, variables ni estructuras de bisagra las cuales son necesarias para la definición estructural de la proteína de unión. De esta forma, las reivindicaciones caen dentro del campo de la especulación y no pueden ser consideradas claras y concisas mediante una definición técnica, sino mediante un concepto teórico y general.*

Falta de sustento en la descripción.



Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

La solicitud además falla en sustentar en la descripción todas y cada una de las modalidades enseñadas por las reivindicaciones, debido a que en la misma no se divulgan todas proteínas (sic) de unión y los métodos de producción reclamados ya que además de la posibilidad de extrapolación hacía (sic) cualquier polipéptido o secuencia divulgada, se incluyen proteínas adicionales mediante sus propiedades funcionales tales como la capacidad para unirse a los siguientes antígenos (...)". Continúa el opositor indicando que: *"De acuerdo a lo anterior, la solicitud falla en cumplir con lo dispuesto por el Artículo 30 de la D. 486 'Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción'.*

Así las cosas, la materia de las reivindicaciones y en general la solicitud en estudio, no puede ser objeto de patente pues incumple las normas mínimas de presentación, como es la claridad, concisión y soporte en la descripción".

Por otro lado, el opositor menciona con relación a la novedad y el nivel inventivo de la solicitud que: *"Pese a las objeciones planteadas previamente, la materia reclamada ya había sido incluida en el estado de la técnica, prueba de ello son los siguientes documentos publicados anteriormente a la fecha de presentación de la solicitud en estudio:*

- *La Publicación Internacional WO2012116846 "Methods and compositions for inmodulating an immune response" publicada por Choi [US] Tao [US], Bardwell [US] y Ghayur [US], con fecha 2014-07-31*
- *El artículo científico titulado "CODV-Ig, a universal bispecific tetravalent and multifunctional immunoglobulin format for medical applications" En MABS, Vol. 8, No. 5, publicado Anke Steinmetz, François Vallée, Christian Beil, Christian Lange, Nicolas Baurin, Jochen Beninga, Cécile Capdevila, Carsten Corvey, Alain Dupuy, Paul Ferrari, Alexey Rak, Peter Wonerow, Jochen Kruip, Vincent Mikol & Ercole Rao, con fecha 2016-03-16.*

La publicación internacional WO2012116846 (en adelante Choi et al.) objeta la novedad de la solicitud en trámite ya que divulga proteínas de unión multiespecíficas y métodos para usarlas con el fin de modular el estado de activación de células inmunes, tales como células T (por ejemplo, células T citotóxicas) (...)".

Continúa el opositor señalando que: *"En una modalidad particular, el documento de Choi et al., divulga una inmunoglobulina trivalente (sic) triespecífica dirigida hacia los antígenos CD2, CD3 y EGFR o 4-1BB, EGFR y CD3. La configuración de dichos dominios con cuatro cadenas de DVD-ig es idéntica a la configuración provista por la reivindicación 1 de la solicitud en trámite, habiendo explicado en el documento que entre las cadenas se encuentran los correspondientes ligadores. Veamos (...)*".

Por lo que se refiere al artículo científico titulado "CODV-Ig, a universal bispecific tetravalent and multifunctional immunoglobulin format for medical applications" de Anke et al., 2016, el opositor sugiere que: *"(...) menciona que las inmunoglobulinas biespecíficas (Ig) típicamente contienen al menos dos dominios variables distintos (Fv) que se unen a proteínas diana diferentes, lo que facilita el desarrollo clínico de agentes bioterapéuticos para enfermedades donde se obtiene o se espera un mejor resultado clínico mediante la terapia de combinación en comparación con el tratamiento con agentes individuales. En dicho artículo se divulgan proteínas de tipo Ig con doble variable cruzada CODV-Ig tales como la de la presente solicitud (...)*". Continúa el opositor mencionando que: *"Anke et al.,*



Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

compara el formato DVD-Ig con el formato CODV-Ig y sugiere que dicho formato CODV-Ig puede evitar el efecto posicional para algunas inmunoglobulinas (sic) tipo DVD (...) Por lo tanto, en vista de la divulgación de Anke et al., y la estructura intimamente (sic) relacionada de las inmunoglobulinas DVD-Ig y CODV-Ig, sería obvio reemplazar el formato DVD-Ig de Choi et al., para obtener el CODV-Ig reivindicado”.

Finalmente, el opositor indica que: *“Por lo tanto, la idea de proveer una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno que se unen específicamente a una o más proteínas diana, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VL2–L1–VL1–L2–CL [I] y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VH1–L3–VH2–L4–CH1–bisagra–CH2–CH3 [II] y una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VH3–CH1–bisagra–CH2–CH3 [III] y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VL3–CL [IV], era conocida a partir de (sic) documento de Choi et al y la divulgación de Anke et al.*

Lo anterior permite afirmar que tanto las proteínas de unión como su actividad y estructura, no exhiben ninguna propiedad técnica sorprendente o inesperada que pueda ser considerada útil para demostrar el nivel inventivo de la solicitud; en consecuencia, con los argumentos dados en el presente escrito, un técnico medio en la materia habría fácilmente derivado de forma evidente las modalidades particulares de la materia de la solicitud, bajo la sugerencia explícita de las características técnicas plasmadas en los documentos del estado de la técnica y con los conocimientos y datos propios empleados por el experto medio en la materia para llegar al objeto reclamado”.

Respuesta del solicitante a los argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El solicitante manifiesta con relación a las nociones sobre la patentabilidad de una solicitud que: *“Contrario a lo que afirma la sociedad opositora, los únicos requerimientos para establecer la patentabilidad de una solicitud son: novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.*

En vista de lo anterior, los requerimientos relacionados con la claridad, concisión o soporte de la descripción y las reivindicaciones establecidas en los Artículos 28 y 30 de la Decisión 486 no son razones para negar la patentabilidad de una solicitud. Así, una patente sólo podrá ser negada si se prueba que carece de novedad, nivel inventivo y/o aplicación industrial. Aunque la claridad y el alcance deben ser estudiados por el examinador y con base en ellos se realiza el examen correspondiente, no se podrá negar la patente por falta de claridad, concisión o soporte (...).”.

El solicitante afirma con relación a la novedad de la solicitud que: *“A este respecto se solicitar tener en cuenta que las reivindicaciones que se encuentran en estudio, son nuevas sobre Choi, ya que Choi no enseña ni sugiere ninguna proteína de unión trispecífica o trivalente que tenga la estructura mencionada en la reivindicación 1 pendiente, o que tenga las secuencias específicas mencionadas en la reivindicación 32. Como señaló la Oposición, Choi describe un formato de DVD-Ig trispecífico (ver, por ejemplo, Choi en la Fig. 9), que es diferente de la configuración mencionada en la reivindicación 1. En particular, la Oposición ha reconocido que Choi no enseña o sugiere una proteína de unión trispecífica o trivalente en el que los polipéptidos de fórmula I y fórmula II forman un par cruzado de cadena ligera-cadena pesada.*

Por lo tanto, la misma Sociedad Opositora ha demostrado claramente la novedad de las

Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

reivindicaciones sobre Choi”.

Con respecto al nivel inventivo el solicitante indica que: “Se indica en la Oposición que las reivindicaciones carecen de nivel inventivo en vista de Choi y Steinmetz et al. (2016) MABS 8 (5): 867-878 (“Steinmetz”). En particular, la Oposición ha alegado que habría sido obvio reemplazar el formato DVD-Ig divulgado en Choi con el formato CODV-Ig divulgado en Steinmetz para llegar a las proteínas de unión mencionadas en las reivindicaciones.

2.3.1. Generalidades

Se solicita tener en cuenta que el formato de proteína de unión trispecífica mencionado en la reivindicación 1 es inventivo sobre las divulgaciones de Choi y Steinmetz por al menos las siguientes razones. Primero, como se describe con mayor detalle a continuación, Choi revela una multitud de formatos, cada uno con múltiples configuraciones posibles, por lo que no hay una guía clara para comenzar específicamente con pDVD-Ig™. En segundo lugar, Choi señala el problema de los efectos posicionales sobre la afinidad de unión observado con el formato pDVD-Ig™, pero propone soluciones alternativas (por ejemplo, intercambiando las posiciones de sus dominios de unión) a este problema, y en particular no sugiere esta solución específica. En tercer lugar, en la técnica ya se conocían otras soluciones alternativas además del enfoque de tipo CODV (...). ”.

Continúa el solicitante manifestado que: “**2.3.2. No hay una guía clara o razón para comenzar con el formato DVD-Ig de Choi**

En la Oposición se indica que específicamente el formato DVD-Ig de Choi y se alega que cambiar este formato por un formato cruzado sería obvio en vista de Steinmetz.

El Solicitante no concuerda con esta apreciación toda vez que esta conclusión proviene de un razonamiento ex post facto. Como se explica más adelante, la persona experta no tendría ninguna razón para combinar Choi con Steinmetz sin una retrospectiva, y no hay razón para seleccionar el formato CODV-Ig particular descrito en Steinmetz entre todos los formatos multivalentes posibles y combinarlo con el formato particular de pDVD-Ig™ descrito, por ejemplo, en las Figuras 9-11 de Choi (...). ”.

2.3.3. No hay razón para cambiar el formato DVD-Ig de Choi con el formato CODV-Ig Específico

Incluso si la persona experta seleccionara el formato DVD-Ig, Choi enseña que algunas moléculas de DVD-Ig pueden ser problemáticas ya que el dominio de unión al antígeno interno puede mostrar una afinidad reducida a su antígeno afín en virtud de su posición en la molécula, como en comparación con el dominio de unión al antígeno externo. Algunas moléculas pDVD-Ig™ específicas (PLY1, PLY2, PLY3 y PLY4) se prueban en los Ejemplos 6 y 7. Curiosamente, mientras que el Ejemplo 6 muestra que algunas “proteínas Triespecíficas mantuvieron afinidad por sus respectivos antígenos afines”, el Ejemplo 7 menciona que el dominio interno de unión a CD3 “no funciona tan eficazmente como un correceptor en esta posición”. La Oposición ha señalado además que Steinmetz enseña que “algunos DVD-Igs muestran un efecto posicional” en el que solo el dominio de unión Fv Nterminal externo mantiene la afinidad de unión del anticuerpo parental, y por lo tanto argumentó que habría sido obvio para reemplazar el formato DVD-Ig de Choi con el formato CODV-Ig de Steinmetz (...). ”.



Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

Finaliza el solicitante afirmando que: **“2.3.4. El formato reclamado ofrece ventajas únicas”**

La presente solicitud proporciona un formato novedoso y universal para proteínas de unión trispecíficas o trivalentes que se pueden fabricar eficazmente, y que sigue siendo flexible en el sentido de que el mismo formato es adecuado para varios conjuntos de objetivos. De hecho, la aplicación instantánea proporciona datos que muestran que las estructuras enumeradas en las reivindicaciones modificadas pueden usarse en una proteína de unión trispecífica o trivalente, y que las moléculas trispecíficas que se unen a una variedad de antígenos diana pueden fabricarse de manera efectiva. Véase, por ejemplo, la lista de proteínas de unión trispecíficas generadas en la Tabla 1 del Ejemplo 2 y la Tabla C del Ejemplo 5 en la especificación instantánea, así como los datos funcionales in vitro e in vivo proporcionados en los Ejemplos 3-5. Por lo tanto, argumenta que este formato es inventivo sobre las referencias citadas.

Por todo lo anterior, se considera que los argumentos de la sociedad opositora no desvirtúan la patentabilidad de la presente solicitud”.

Respuesta de la Oficina

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar con relación a la falta de concisión que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2018/0012107 del 24 de mayo de 2021) sí es concisa, debido a que únicamente se presenta una reivindicación independiente, que define adecuadamente una proteína de unión trispecífica o trivalente, en términos de sus características técnicas esenciales. Dicha reivindicación independiente expone claramente el alcance de la materia que se desea proteger, el cual se orienta en un formato CODV-Ig para proteínas de unión trispecíficas o trivalentes que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, adecuado para varios conjuntos de dianas de interés. En este punto, vale aclarar que, en el capítulo reivindicatorio modificado, no se observa una repetición innecesaria de palabras o un número excesivo de reivindicaciones carentes de interés, y en consecuencia cumple a cabalidad el requisito de concisión, de acuerdo con lo establecido en el Art. 30 D 486.

Por otro lado, se aclara que la concisión no está relacionada con un excesivo número de reivindicaciones dependientes, ni con la ausencia de las características técnicas esenciales de la materia reclamada, ni mucho menos con la amplitud de las fórmulas estructurales de la proteína de unión reivindicada. En contraste, este concepto se relaciona puntualmente con una repetición innecesaria y compleja de la materia, y con un excesivo número de reivindicaciones independientes de producto o de proceso que tienen el mismo alcance, las cuales se podrían formular como reivindicaciones dependientes.

Con relación a la falta de claridad, esta Oficina se permite aclarar que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado cumple con el requisito de claridad, dado que, no es necesario incluir en la reivindicación independiente las características funcionales de la proteína de unión, es decir los tres antígenos de unión específicos reconocidos por cada uno de los tres dominios variables de cadena ligera y de cadena pesada mencionados en las fórmulas (I) a (IV), ni mucho menos las secuencias de aminoácidos que caracterizan cada segmento de la proteína. En este sentido, se reitera que el objeto de la invención es un formato para proteínas de unión trispecíficas o trivalentes que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, y sería una limitación injustificada el incluir características funcionales y estructurales en la reivindicación independiente. Además, el solicitante tiene el derecho a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar su amplitud, siempre y cuando cumpla con los requisitos de unidad de invención y no exista



Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

arte previo que afecte su patentabilidad. Así, una reivindicación independiente puede ser tan amplia como se requiera para poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no se debe restringir solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

Con respecto a la falta de sustento, esta Oficina se permite manifestar que el objeto reclamado cumple con el requisito de sustento, ya que, el alcance de la materia mencionada en el capítulo reivindicatorio modificado se encuentra divulgada a lo largo del capítulo descriptivo. En este punto, vale decir que la actual reivindicación independiente representa una razonable generalización del objeto reclamado, ya que cubre todas las variantes, o modos específicos divulgados en la descripción, por cuanto recita un formato universal (CODV-Ig) para proteínas de unión triespecíficas o trivalentes, definido en términos de la formulas estructurales que representan las cuatro cadenas polipeptídicas, indispensables para que la persona normalmente versada en la materia pueda reproducir la invención. Además, esta Oficina aclara que el alcance de una reivindicación está sujeto a lo establecido en el estado de la técnica, y como se discutirá más adelante, el formato de anticuerpo de la invención no está divulgado ni resulta obvio a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos WO2012116846 y Steinmetz A. *et al.*, 2016 trasladados por el opositor. Asimismo, conviene subrayar que el inventor no está en obligación de limitar el alcance de su invención únicamente a las modalidades concretas de proteínas de unión ejemplificadas en la memoria descriptiva, ya que los ejemplos son meramente ilustrativos y no limitativos. Es más, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades representa el concepto inventivo global de la invención, que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Con relación a la falta de novedad y nivel inventivo de la solicitud, esta Oficina se permite aclarar que ninguna de las anterioridades citadas por el opositor, que corresponde a los documentos WO2012116846 (D1) y Steinmetz A. *et al.*, 2016 (D2) desvirtúa la patentabilidad de la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado. En este sentido, esta Oficina se permite reiterar que ninguno de los documentos D1 y D2 solos o en combinación sugieren las características técnicas esenciales de la proteína de unión de la presente invención, relacionadas con la configuración de un formato universal que comprende la implementación de un abrazo de tipo CODV en un anticuerpo triespecífico. En particular, le asiste razón al solicitante cuando indica que D1 divulga un formato DVD-Ig triespecífico (Figs. 9 - 11) en donde el entrecruzamiento es de la forma VH1/VL2 y VH2/VL1, que es diferente de la configuración del formato CODV-Ig mencionado en la actual reivindicación independiente, en donde el entrecruzamiento es de la forma VH1/VL1 y VH2/VL2. Por consiguiente, la mencionada anterioridad no afecta la novedad de la presente solicitud.

Por otra parte, esta Oficina considera que le asiste razón al solicitante cuando manifiesta que ninguno de los documentos D1 y D2 afecta el nivel inventivo, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones: (i) D1 describe un gran número de formatos, cada uno con múltiples configuraciones posibles (Págs. 15 y 16), por lo que no hay una guía clara para comenzar específicamente con una proteína de unión que comprenda un formato pDVD-Ig; (ii) D1 señala el problema de los efectos posicionales sobre la afinidad de unión a un determinado antígeno observado con el formato pDVD-Ig y propone para superar este problema, cambiar la posición del dominio de unión en la cadena de perilla o agujero. En este sentido se describe que las proteínas multiespecíficas con la solución propuesta (PLY11 y PLY12) son satisfactorias (Ejemplos 8, 11 y 11); (iii) D1 menciona que las proteínas de unión multiespecíficas en un formato CODV podrían presentar problemas de fabricación, debido al mal emparejamiento de las cadenas (Pág. 17, líneas 12 a 21); y (iv) D2 no contempla la posibilidad de implementar un abrazo de tipo CODV en un anticuerpo

Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

triespecífico. Con base en lo anterior, sería evidente que la persona normalmente versada en la materia, partiendo de D1 como el estado de la técnica más cercano, tendría presente de que ya existían soluciones al problema técnico planteado en dicha anterioridad, relacionado con la pérdida de afinidad funcional del dominio de unión al antígeno interno en formatos del tipo DVD, y como resultado, no habría sido conducido a la solución específica de adoptar un formato de tipo cruzado CODV-Ig, como lo plantea el opositor. En consecuencia, no existe ninguna orientación razonable que lleve a la persona normalmente versada en la materia a combinar la molécula pDVD-Ig de D1 con la molécula CODV-Ig de Steinmetz de D2 y llegar con éxito a la configuración de la proteína de unión reclamada en la reivindicación independiente. Aunado a lo anterior, es importante resaltar que la conclusión del opositor relacionada con “(...) en vista de la divulgación de Anke et al., y la estructura intimamente relacionada de las inmunoglobulinas DVD-Ig y CODV-Ig, sería obvio reemplazar el formato DVD-Ig de Choi et al., para obtener el CODV-Ig reivindicado”, constituye una afirmación subjetiva sin argumentos técnicos contundentes que evidencia el desconocimiento sobre la tecnicidad que representa el desarrollar formatos de proteínas de unión multiespecíficas que resuelvan el problema técnico planteado en la presente solicitud y por consiguiente representan un análisis de nivel inventivo en retrospectiva.

Finalmente, esta Oficina resalta que la solicitud presenta pruebas técnicas contundentes que demuestran que el formato de anticuerpo reivindicado se puede emplear en una proteína de unión triespecífica o trivalente, y que se pueden producir de manera eficaz moléculas inespecíficas que se unen a diversos antígenos diana (ver, por ejemplo, la lista de proteínas de unión inespecíficas generadas en la Tabla 1 del Ejemplo 2 y la Tabla C del Ejemplo 5, así como los datos funcionales *in vitro* e *in vivo* proporcionados en los Ejemplos 3 - 5 en la presente memoria descriptiva).

SÉPTIMO: Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0012107 el 24 de mayo de 2021, solicitó la modificación del título a: “PROTEÍNA DE UNIÓN TRIESPECÍFICA Y/O TRIVALENTE QUE SE UNE A HER2 x (CD28 x CD3)” la cual no se acepta porque no se relaciona completamente con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, dado que la solicitud reclama un formato universal para proteínas de unión triespecíficas o trivalentes que permanece flexible porque este es adecuado para varios conjuntos de dianas. Teniendo en cuenta lo anterior, el título quedará de la siguiente manera: “PROTEÍNAS DE UNIÓN TRIESPECÍFICAS O TRIVALENTE QUE COMPRENDEN CUATRO CADENAS POLIPEPTÍDICAS”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“PROTEÍNAS DE UNIÓN TRIESPECÍFICAS O TRIVALENTE QUE COMPRENDEN CUATRO CADENAS POLIPEPTÍDICAS”

Clasificación IPC: C07K 16/24, C07K 16/28, C07K 16/32, A61P 35/00.

Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

Reivindicaciones: 1 a 39 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0012107 del 24 de mayo de 2021, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: SANOFI.

Domicilio: 54 RUE LA BOÉTIE 75008, PARÍS, FRANCIA.

Inventores: Carsten CORVEY, Christian LANGE, Zhi-Yong YANG, Gary J. NABEL, Ronnie WEI, Jochen BENINGA, Ercole RAO, Wulf Dirk LEUSCHNER, Christian BEIL, Lan WU y Edward SEUNG.

Prioridades N°: 13/04/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/322,036.
3/05/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/331,191.
24/10/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/412,187.
17/03/2017, EP, EP17305298.6.

Solicitud internacional N°: PCT/US2017/027488

Fecha: 13 de abril de 2017.

Vigente desde: 13 de abril de 2017

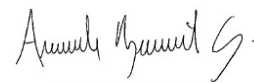
Hasta: 13 de abril de 2037.

ARTÍCULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a SANOFI, y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 de junio de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2021.06.29
12:03:32 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



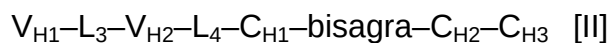
ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

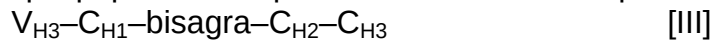
1. Una proteína de unión trispecífica o trivalente que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno que se unen específicamente a una, dos o tres proteínas diana, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



en donde:

- V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina;
- C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina;
- C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina;
- C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina;
- bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1} y C_{H2} ; y

L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son ligadores de aminoácidos;
en donde el polipéptido de la fórmula I y el polipéptido de la fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzada;
en donde V_{H1} y V_{L1} forman un par de unión y un primer sitio de unión de antígeno, y V_{H2} y V_{L2} forman un par de unión y un segundo sitio de unión de antígeno; y donde V_{H3} y V_{L3} forman un par de unión y un tercer sitio de unión al antígeno.

2. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde (a) L_1 , L_2 , L_3 y L_4 cada uno de forma independiente comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), DKTHT (SEQ ID NO: 525), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 148) o (b) L_1 , L_2 , L_3 y L_4 comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), DKTHT (SEQ ID NO: 525), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 148).

3. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde
(a) L_1 comprende la secuencia GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), L_2 comprende la secuencia TKGPS (SEQ ID NO: 106), L_3 comprende la secuencia S y L_4 comprende la secuencia RT;



Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

(b) L₁ comprende la secuencia GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 104), L₂ comprende la secuencia GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 104), L₃ tiene 0 aminoácidos de longitud y L₄ tiene 0 aminoácidos de longitud;

(c) L₁ comprende la secuencia GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 148), L₂ comprende la secuencia GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 148), L₃ tiene 0 aminoácidos de longitud y L₄ tiene 0 aminoácidos de longitud; o

(d) L₁ comprende la secuencia GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 105), L₂ tiene 0 aminoácidos de longitud, L₃ comprende la secuencia GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 105) y L₄ tiene 0 aminoácidos de longitud.

4. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la proteína de unión es trispecífica y capaz de unirse específicamente a tres diferentes dianas de antígenos.

5. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1–4, en donde la proteína de unión se une específicamente a tres proteínas diana que corresponden a dos proteínas diana en células T y a una proteína diana tumoral;

en donde opcionalmente una de dichas proteínas diana en células T es CD3;

en donde una de dichas proteínas diana en células T es CD28; y

en donde dicha proteína diana tumoral es CD38.

6. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1–5, en donde la proteína de unión se une específicamente tres proteínas diana que corresponden a dos proteínas diana en células T y a una proteína diana seleccionada del grupo que consiste en A2AR, APRIL, ATPDasa, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7–4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL24, CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, quitinasa, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF–1, CSF–2, CSF–3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNGR–1, ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM–CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptina, LPFS2, MHC clase II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDasa–1, OX40, OX40L, PD–1H, receptor plaquetario, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP2Syk quinasa, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM y XCR1.

7. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la proteína de unión es capaz de inhibir la función de una o más proteínas diana;

en donde opcionalmente las una o más proteínas diana se seleccionan del grupo que consiste en A2AR, APRIL, ATPDasa, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7–4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL24, CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, quitinasa, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF–1, CSF–2, CSF–3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNGR–1, ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM–CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9,



Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptina, LPFS2, MHC clase II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDasa-1, OX40, OX40L, PD-1H, receptor plaquetario, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, SREAP2, Syk quinasa, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM y XCR1.

8. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde:

(a) V_{L1} , V_{L2} y V_{L3} comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia de dominio variable como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs:151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165 y 167; o

(b) V_{L1} , V_{L2} y V_{L3} comprenden cada uno, de modo independiente, regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 43-59, 123-125, 138-140 y 149; y

en donde:

(a) V_{H1} , V_{H2} y V_{H3} comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia de dominio variable como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs:150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164 y 166; o

(b) V_{H1} , V_{H2} y V_{H3} comprenden cada uno, de modo independiente, regiones determinantes de complementariedad que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NOs: 25-42, 120-122, y 126-128.

9. La proteína de unión de la reivindicación 8, en donde:

(a) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:43, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:45;

(b) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que



Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:43, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:45;

(c) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:38 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:39; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:55, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:56 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:57;

(d) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:38 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:39; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:55, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:56 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:57;

(e) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2



Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:40, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:58, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:59;

(f) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:40, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:58, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:59;

(g) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140;

(h) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una

Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128; y V_{L3} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140;

(i) V_{H1} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122; y V_{L3} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125; o

(j) V_{H1} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33; V_{L1} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122; y V_{L3} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125.

10. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde :

(a) V_{L1} , V_{L2} y V_{L3} comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia de dominio variable establecida en cualquiera de las SEQ ID NOS: 169, 171 y 173; o

(b) V_{L1} , V_{L2} y V_{L3} comprenden cada uno, de modo independiente, regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 141–147, 178 y 179; y



Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

en donde:

(a) V_{H1} , V_{H2} y V_{H3} comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia de dominio variable establecida en cualquiera de las SEQ ID NOs: 168, 170 y 172; o

(b) V_{H1} , V_{H2} y V_{H3} comprenden cada uno, de modo independiente, regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 129–137.

11. La proteína de unión de la reivindicación 10, en donde:

(a) V_{H1} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L1} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H2} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L2} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H3} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; y V_{L3} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142;

(b) V_{H1} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L1} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H2} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L2} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H3} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; y V_{L3} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142;

(c) V_{H1} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L1} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H2} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; V_{L2}



Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:146: y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147;

(d) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147;

(e) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144;

(f) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136

Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144;

(g) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147;

(h) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144;

(i) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:



Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; o

(j) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144.

12. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, y 10, en donde el dominio C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1 o IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W; y en donde el dominio C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368 y 407 de IgG1 o IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A e Y407V.

13. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, y 10, en donde el dominio C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368 y 407 de IgG1 o IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A e Y407V; y en donde el dominio C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1 o IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W.

14. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 10, 12, y 13, en donde los dominios C_{H3} de la segunda y la tercera cadena polipeptídica comprenden sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 428 y 434 de IgG1 o IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son M428L y N434S.

Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

15. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 10 y 12–14, en donde la segunda cadena polipeptídica también comprende una primera región Fc unida con C_{H1}, donde los dominios de la segunda y tercera cadenas polipeptídicas son dominios C_{H3} de IgG1 o IgG4 humana, y en donde sólo uno de los dominios de C_{H3} comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 435 y 436 de IgG1 o IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son H435R e Y436F.

16. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 10 y 12–15, en donde los dominios C_{H3} de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios C_{H3} de IgG4 humana y en donde los dominios C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 228 y 409 de IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P y R409K.

17. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 10 y 12–16, en donde los dominios C_{H3} de la segunda y la tercera cadena polipeptídica son dominios C_{H3} de IgG4 humana y en donde los dominios C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234 y 235 de IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son F234A y L235A.

18. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 10 y 12–16, en donde los dominios C_{H3} de la segunda y la tercera cadena polipeptídica son dominios C_{H3} de IgG1 humana y en donde los dominios C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234 y 235 de IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son L234A y L235A.

19. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, y 12–18, en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a CD3 humana, en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a CD28 humana y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a una proteína diana tumoral humano.

20. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 11 y 12–18, en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a CD28 humana, en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a CD3 humana y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a una proteína diana tumoral humano.

21. La proteína de unión de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en donde el tercer sitio de unión a antígeno se une específicamente con una proteína diana tumoral humano seleccionada del grupo que consiste en CD19, CD20, CD38, Her2 y LAMP1.

22. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 19–21, en donde el sitio de unión con antígeno que se une específicamente a CD3 comprende:

(a) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 153; o

(b) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de

Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

aminoácidos de SEQ ID NO: 154 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 155.

23. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 19–22, en donde el sitio de unión a antígeno que se une específicamente a CD28 comprende:

(a) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161; o

(b) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163.

24. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 19–23, en donde el sitio de unión a antígeno que se une específicamente a una proteína diana tumoral comprende:

(a) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157;

(b) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159;

(c) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165;

(d) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 150 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 151; o

(e) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167.

25. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 12-18, en donde:

(a) VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano, VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana y VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana;

(b) VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano, VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana y VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana;

(c) VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana, VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano y VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana;

(d) VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana, VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana y VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano;

(e) VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana, VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana y VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano; o



Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

(f) VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana, VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano y VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana.

26. La proteína de unión de la reivindicación 25, en donde el sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169.

27. La proteína de unión de la reivindicación 25 o la reivindicación 26, en donde el sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171.

28. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 25–27, en donde el sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173.

29. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1–28, en donde:
(a) el dominio CL de la primera cadena polipeptídica es un dominio CL kappa humano y el dominio CL de la cuarta cadena polipeptídica es un dominio CL lambda humano; o
(b) el dominio CL de la primera cadena polipeptídica es un dominio CL lambda humano y el dominio CL de la cuarta cadena polipeptídica es un dominio CL kappa humano.

30. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 10, y 12–28, en donde la primera cadena polipeptídica comprende un dominio CL lambda; en donde el dominio C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W; en donde el dominio C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368, 407, 435 y 436 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R e Y436F; y en donde la cuarta cadena polipeptídica comprende un dominio CL kappa.

31. La proteína de unión de la reivindicación 1 en donde:
(a) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2;
(b) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2;



Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

(c) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;

(d) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;

(e) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;

(f) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;

(g) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22;

(h) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22;

(i) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63;

(l) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74;

(m) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74;

(n) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86;

(o) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86;



Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

(p) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74;

(q) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86;

(r) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74;

(s) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86;

(t) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115; o

(u) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115.

32. Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1–31.

33. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 32.

34. Una línea celular aislada que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 32 o el vector de expresión de la reivindicación 33.

35. La línea celular aislada de la reivindicación 34, en donde la línea celular es una célula de mamífero o una célula de insecto.

36. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1–31 y un portador farmacéuticamente aceptable.

37. Un método de purificación de una proteína de unión producida por una célula huésped, que comprende:

(a) producir la proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 10, 12-14, y 16-28 en una célula huésped, en donde sólo uno del dominio C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica y el dominio C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones

Resolución N° 40206

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

correspondientes a las posiciones 435 y 436 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son H435R e Y436F;

(b) poner en contacto la proteína de unión producida en (a) con la proteína A; y

(c) eluir la proteína de unión de la proteína A en condiciones apropiadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprenden ya sea 0 ó 2 dominios C_{H3} que comprenden las sustituciones de aminoácidos son H435R e Y436F.

38. El método de la reivindicación 37, en el que el dominio C_L de la primera cadena polipeptídica es un dominio C_L kappa humano, y el dominio C_L de la cuarta cadena polipeptídica es un dominio C_L lambda humano; o el dominio C_L de la primera cadena polipeptídica es un dominio C_L lambda humano, y el dominio C_L de la cuarta cadena polipeptídica es un dominio C_L kappa humano, y el método comprende además:

(d) poner en contacto la proteína de unión eluida en (c) con un medio de afinidad de cadena ligera kappa;

(e) eluir la proteína de unión del medio de afinidad de cadena ligera kappa en condiciones apropiadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprende sólo dominios C_L lambda;

(f) poner en contacto la proteína de unión eluida en (e) con un medio de afinidad de cadena ligera lambda; y

(g) eluir la proteína de unión del medio de afinidad de cadena ligera lambda en condiciones apropiadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprende sólo dominios C_L kappa; o

(d) poner en contacto la proteína eluida en (c) con un medio de afinidad por cadena ligera lambda;

(e) eluir la proteína de unión del medio de afinidad por cadena ligera lambda en condiciones adecuadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprenden solo dominios C_L kappa;

(f) poner en contacto la proteína de unión eluida en (e) con un medio de afinidad por cadena ligera kappa; y

(g) eluir la proteína de unión del medio de afinidad por cadena ligera kappa en condiciones adecuadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprenden solo dominios C_L lambda.

39. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 37-38, en donde la primera cadena polipeptídica comprende un dominio C_L kappa; en donde el dominio C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W; en donde el dominio C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368, 407, 435 y 436 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R e Y436F; y en donde la cuarta cadena polipeptídica comprende un dominio CL kappa.

