

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° **31171**

Ref. Expediente N° NC2020/0001955

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 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 24 de febrero de 2020, con el N° NC2020/0001955, por FIVE PRIME THERAPEUTICS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPOS DE B7-H4 Y MÉTODOS PARA USARLOS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/047805 del 23 de agosto de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 888 el 1 de abril de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 21, notificado el 4 de enero de 2022, 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.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0001955 el 31 de marzo de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 78 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2022/0005745 el 2 de mayo de 2022, el solicitante presentó las reivindicaciones 1 a 78 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

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*”.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 78 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0005745 el 2 de mayo de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a B7-H4 humana, que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2016040724, en la estructura aminoácida que caracteriza las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) presentes en la región variable de cadena pesada (VH); y en la estructura aminoácida que caracteriza las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) presentes en la región variable de cadena ligera (VL) del anticuerpo anti-B7-H4 de la presente solicitud.



Resolución N° **31171**

Ref. Expediente N° NC2020/0001955

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) los anticuerpos anti-B7-H4 (20502 y 20502.1) mostraron una afinidad de unión (determinada mediante interferometría de biocapa (BLI)) al dominio extracelular (ECD) de B7-H4 humana con una K_D /(M) de 1.20×10^{-9} y 3.07×10^{-9} , respectivamente; al dominio extracelular (ECD) de B7-H4 de mono cynomolgus con una K_D /(M) de 1.20×10^{-9} y 2.64×10^{-9} , respectivamente; y al dominio extracelular (ECD) de B7-H4 de ratón con una K_D /(M) de 3.40×10^{-9} y 3.99×10^{-9} , respectivamente (Ejemplo 4, Tabla 12); (ii) el anticuerpo anti-B7-H4 (20502) evidenció una afinidad de unión al dominio del extremo N mediante resonancia de plasmones superficiales con una K_D /(M) de 2.03×10^{-9} (Ejemplo 4, Tabla 13); (iii) el anticuerpo anti-B7-H4 (20502.1) presentó unión a las células HEK293T que expresaban B7-H4 humana, B7-H4 de mono cynomolgus o B7-H4 de ratón y, una potente unión dependiente de la dosis a células SK-BR-3 que expresaban de forma endógena B7-H4 humana en la superficie celular (Ejemplo 6, Figs. 2A y 2B, Tabla 14); (iv) el anticuerpo anti-B7-H4 (20502.1) presentó actividad de bloqueo de punto de control de linfocitos T según se midió como un aumento en la producción de IFN γ y/o producción de linfocitos T CD4+, CD8+ o totales (Ejemplo 7, Tabla 15); y (v) el anticuerpo anti-B7-H4 (20502) presentó eficacia antitumoral *in vivo*, dado que, redujo significativamente el crecimiento tumoral en comparación con el control con IgG humana ($p < 0,05$) cuando se administra en dosis de 10-20 mg/kg en un modelo de ratón BALB/c al que se le implantó la línea celular de carcinoma colorrectal CT26 (Ejemplo 14, Figs. 9A-B). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 78 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.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0001955 el 31 de marzo de 2022, solicitó la modificación del título a: “ANTICUERPO QUE SE UNE ESPECÍFICAMENTE A B7-H4 Y MÉTODOS DE PRODUCCIÓN DEL MISMO”, la cual no se acepta porque presenta errores ortográficos. Teniendo en cuenta lo anterior, el título quedará de la siguiente manera: “ANTICUERPO QUE SE UNE ESPECÍFICAMENTE A B7-H4 Y MÉTODOS DE PRODUCCIÓN DEL MISMO”.

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

RESUELVE

ARTÍCULO 1: 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:

“ANTICUERPO QUE SE UNE ESPECÍFICAMENTE A B7-H4 Y MÉTODOS DE PRODUCCIÓN DEL MISMO”

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

Reivindicaciones: 1 a 78 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0005745 el 2 de mayo de 2022, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: FIVE PRIME THERAPEUTICS INC.



Resolución N° **31171**

Ref. Expediente N° NC2020/0001955

Domicilio: 111 OYSTER POINT BOULEVARD SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA 94080, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Charles KAPLAN, Derrick HOUSER, Luis BORGES, Gloria BRATTICH, David BELLOVIN, Felicia KEMP, Majid GHODDUSI, Nels P. NIELSON, Kathy MILLER y Maike SCHMIDT.

Prioridades N°: 25/08/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/550,173.
31/10/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/579,774.
19/12/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/607,810.
12/04/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/656,789.

Solicitud internacional N°: PCT/US2018/047805 **Fecha:** 23 de agosto de 2018.

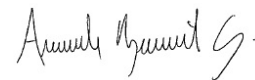
Vigente desde: 23 de agosto de 2018 **Hasta:** 23 de agosto de 2038.

ARTÍCULO 2: 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 3: Notificar el contenido de la presente resolución a FIVE PRIME THERAPEUTICS INC., 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 23 de mayo de 2022



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2022.05.23
09:00:24 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a B7-H4 humana, caracterizado porque comprende secuencias de la región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de la región variable de la cadena pesada (VH), CDR2 VH, CDR3 VH y CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera (VL) seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NOs: 458-463, respectivamente; y
- (b) SEQ ID NOs: 35-40, respectivamente.

2. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41 o 464.

3. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42.

4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de las:

- (a) SEQ ID NOs: 464 y 42, respectivamente; o
- (b) SEQ ID NOs: 41 y 42, respectivamente.

5. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende además una región constante de la cadena pesada.

6. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la región constante de la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en las regiones constantes de la cadena pesada de las inmunoglobulinas IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ e IgA₂ humanas.

7. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende además una región constante de la cadena ligera.

8. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque la región constante de la cadena ligera se selecciona del grupo que consiste en regiones constantes de la cadena ligera de las inmunoglobulinas IgGκ e IgGλ humanas.

9. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende además una región constante de la cadena pesada y una región constante de la cadena ligera, en donde la región constante de la cadena pesada



Resolución N° **31171**

Ref. Expediente N° NC2020/0001955

es una región constante de la cadena pesada de IgG₁ humana, y en donde la región constante de la cadena ligera es una región constante de la cadena ligera de IgGk humana.

10. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 o 469.

11. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 10, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44.

12. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una cadena pesada y cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de las:

- (a) SEQ ID NOs: 469 y 44, respectivamente; o
- (b) SEQ ID NOs: 43 y 44, respectivamente.

13. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las secuencias de la región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de la región variable de la cadena pesada (VH), CDR2 VH, CDR3 VH y CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera (VL) de las SEQ ID NOs: 458-463, respectivamente.

14. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque (i) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 464 y una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42 o (ii) el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 469 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44.

15. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las secuencias de la región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de la región variable de la cadena pesada (VH), CDR2 VH, CDR3 VH y CDR1, CDR2 y CDR3 de región variable de la cadena ligera (VL) de las SEQ ID NOs: 35-40, respectivamente.

16. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque (i) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41 y una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42 o (ii) el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44.

Resolución N° **31171**

Ref. Expediente N° NC2020/0001955

17. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo humano o fragmento de unión al antígeno del mismo.

18. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 13-15, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo murino, humanizado o quimérico o fragmento de unión al antígeno del mismo.

19. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, caracterizado porque el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo induce la proliferación de linfocitos T.

20. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno aumenta la proliferación de linfocitos T en al menos 21 % en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.

21. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno aumenta la proliferación de linfocitos T en un 5 % a un 35 % en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.

22. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, caracterizado porque el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo induce la proliferación de linfocitos T CD4+.

23. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo aumenta la proliferación de linfocitos T CD4+ en al menos 9 % en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.

24. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo aumenta la proliferación de linfocitos T CD4+ en un 5 % a un 15 % en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.

25. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizado porque el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo induce la proliferación de linfocitos T CD8+.

26. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo aumenta la proliferación de linfocitos T CD8+ en al menos 11 % en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.

27. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo aumenta la proliferación de linfocitos T CD8+ en un 5 % a un 15 % en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.



Resolución N° **31171**

Ref. Expediente N° NC2020/0001955

28. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, caracterizado porque el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo induce la producción de interferón gamma (IFN γ).

29. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es capaz de aumentar la producción de IFN γ al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 6 veces, al menos 7 veces, al menos 8 veces, entre 2 veces a 10 veces, o entre 3 veces a 10 veces.

30. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es capaz de inducir citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) en una célula que expresa B7-H4.

31. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo induce lisis específica en al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, entre un 20 % a un 50 %, o entre un 30 % a un 50 % de células que expresan B7-H4.

32. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-31, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo inhibe el crecimiento tumoral en un modelo de carcinoma colorrectal CT26, un modelo 4T1 de carcinoma de mama murino o un modelo B16-moB7-H4/H3 de línea celular de melanoma.

33. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo reduce el crecimiento tumoral en al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 45 % o al menos 50 % en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.

34. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en el que el anticuerpo o fragmento de unión del mismo se une a B7-H4 de mono cynomolgus.

35. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se une a B7-H4 de rata.

36. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-35, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se une a B7-H4 de ratón.

37. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-36, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se une al dominio de IgV de B7-H4 humana.

38. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-37, caracterizado porque el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo se encuentra afucosilado.



Resolución N° **31171**

Ref. Expediente N° NC2020/0001955

39. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-38, el cual es un anticuerpo de longitud completa.

40. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-38, el cual es un fragmento de unión al antígeno.

41. El fragmento de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 40, caracterizado porque dicho fragmento de unión al antígeno comprende un Fab, Fab', F(ab')₂, Fv de cadena simple (scFv), Fv unido por disulfuro, dominio V-NAR, IgNar, intracuerpo, IgGΔCH2, minicuerpo, F(ab')₃, tetracuerpo, triacuerpo, diacuerpo, anticuerpo de dominio simple, DVD-Ig, Fcab, mAb², (scFv)₂ o scFv-Fc.

42. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-41 caracterizado porque comprende además una etiqueta detectable.

43. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo está conjugado con una toxina.

44. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 43, caracterizado porque la toxina es citostática o citotóxica.

45. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 43 o la reivindicación 44, caracterizado porque la toxina es citotóxica.

46. Un polinucleótido aislado caracterizado porque comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la región variable de la cadena pesada o la cadena pesada de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45.

47. El polinucleótido aislado de la reivindicación 46, caracterizado porque la molécula de ácido nucleico codifica la VH de la SEQ ID NO: 41 o 464.

48. El polinucleótido aislado de la reivindicación 46, caracterizado porque la molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 243 o 470.

49. El polinucleótido aislado de la reivindicación 48, caracterizado porque la molécula de ácido nucleico comprende (i) la secuencia de la SEQ ID NO: 243 o 470 y (ii) la secuencia de la SEQ ID NO:408.

50. Un polinucleótido aislado caracterizado porque comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena ligera o la cadena ligera de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45.

51. El polinucleótido aislado de la reivindicación 50, caracterizado porque la molécula de ácido nucleico codifica la VL de la SEQ ID NO: 42 o la cadena ligera de la SEQ ID NO: 44.

52. El polinucleótido aislado de la reivindicación 50, caracterizado porque la molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 244.

Resolución N° **31171**

Ref. Expediente N° NC2020/0001955

53. El polinucleótido aislado de la reivindicación 50, caracterizado porque la molécula de ácido nucleico comprende (i) la secuencia de la SEQ ID NO: 244 y (ii) la secuencia de la SEQ ID NO: 406.

54. El polinucleótido aislado de acuerdo con la reivindicación 50, caracterizado porque el polinucleótido comprende además una molécula de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada o la cadena pesada de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45.

55. Un vector aislado que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 46-54.

56. Una célula hospedadora que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 46-54, el vector de la reivindicación 55 o un primer vector que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 46-49 y un segundo vector que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50-53.

57. La célula hospedadora de la reivindicación 56, caracterizada porque se selecciona del grupo que consiste en una célula de *E. coli*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Streptomyces*, levadura, CHO, YB/20, NS0, PER-C6, HEK-293T, NIH-3T3, HeLa, BHK, Hep G2, SP2/0, R1.1, B-W, L-M, COS 1, COS 7, BSC1, BSC40, BMT10, célula vegetal, célula de insecto y una célula humana en cultivo de tejido.

58. La célula hospedadora de la reivindicación 56 o 57, caracterizada porque la célula hospedadora carece de un gen de alfa-1,6-fucosiltransferasa funcional.

59. Un método para producir un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a B7-H4 humana caracterizado porque comprende cultivar una célula hospedadora de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-58 de manera que se exprese una molécula de ácido nucleico y se produzca el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

60. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a B7-H4 humana y se codifica mediante el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 46-54.

61. Una composición farmacéuticamente aceptable caracterizada porque comprende el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45 o 60 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

62. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 61, caracterizada porque al menos 95 % de los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos en la composición están afucosilados.

63. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 61 o la reivindicación 62, caracterizada porque los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se unen específicamente a B7-H4 humana y comprenden las secuencias de la región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de la región variable de la cadena pesada (VH), CDR2 VH, CDR3 VH y CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera (VL) de las SEQ ID NO:458-463.



Resolución N° **31171**

Ref. Expediente N° NC2020/0001955

64. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 63, caracterizada porque (i) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:464 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:42 o (ii) el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:469 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:44.

65. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 61 o 62, caracterizada porque los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se unen específicamente a B7-H4 humana comprenden las secuencias de la región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de la región variable de la cadena pesada (VH), CDR2 VH, CDR3 VH y CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera (VL) de las SEQ ID NO:35-40.

66. La composición farmacéutica de la reivindicación 65, caracterizada porque (i) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41 y una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:42 o (ii) el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:43 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:44.

67. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 61-66, caracterizada porque la fucosilación es indetectable en la composición.

68. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 61-67, caracterizada porque comprende además un anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

69. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 68, caracterizada porque el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es nivolumab o pembrolizumab.

70. La composición farmacéutica de la reivindicación 68, caracterizada porque el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es AMP-514, camrelizumab, tislelizumab y spartalizumab.

71. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 61-67, caracterizada porque comprende además un anticuerpo anti-PD-L1 o un fragmento de unión al antígeno del mismo.

72. Un método *in vitro* para detectar B7-H4 en una muestra caracterizado porque comprende poner en contacto dicha muestra con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45 o 60.

73. El método de acuerdo con la reivindicación 72, caracterizado porque la muestra se obtiene a partir de un cáncer en un sujeto humano.



Resolución N° **31171**

Ref. Expediente N° NC2020/0001955

74. Un kit caracterizado porque comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45 o 60 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 61-71 y a) un reactivo de detección, b) un antígeno de B7-H4, o c) una combinación de estos.

75. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45 o 60, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo inhibe la actividad de bloqueo de punto de control de linfocitos T de B7-H4.

76. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 75, caracterizado porque la actividad de bloqueo de punto de control de linfocitos T se mide mediante un aumento en la producción de IL-2 en relación con células de control.

77. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 61, caracterizada porque los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos inhiben la actividad de bloqueo de punto de control de linfocitos T de B7-H4.

78. La composición farmacéutica de la reivindicación 77, caracterizada porque la actividad de bloqueo de punto de control de linfocitos T se mide mediante un aumento en la producción de IL-2 en relación con células de control.

