

Señora
Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2019/0014414**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“*MOLÉCULAS DE ANTICUERPO QUE SE UNEN A CD73 Y USOS DE LAS MISMAS*”**
Solicitantes: **NOVARTIS AG y SURFACE ONCOLOGY, INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de las sociedades solicitantes del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **5059** notificado electrónicamente el 11 de abril de 2022 y para el cual solicité prórroga de manera oportuna, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Excepción de Patentabilidad

El examinador ha indicado que el objeto de las reivindicaciones 139 a 153 no es patentable. En dicho respecto, se informa que las reivindicaciones en cuestión no son incluidas en el nuevo capítulo reivindicatorio.

2. Modificación al Título

El examinador ha indicado que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. Siguiendo la recomendación del examinador, se informa que el título se ha modificado para recitar: **“*MOLÉCULAS DE ANTICUERPO QUE SE UNEN A CD73*”**.

3. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por ochenta (80) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 1, 12-23, 74-127 y 139-153.
- Se incluyen las nuevas reivindicaciones 3-5, 14, 18-19 y 68.
- Se corrigieron errores tipográficos.
- Se mejoró la redacción del pliego reivindicatorio

- Las reivindicaciones restantes y sus dependencias fueron s de acuerdo con las modificaciones anteriores.

Se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada, así como en las reivindicaciones originales. A continuación, se muestra la correspondencia entre las anteriores reivindicaciones y las nuevas, así como el sustento de estas últimas.

Reivindicación nueva	Reivindicación anterior	Sustento en la memoria descriptiva
1	2	Tabla 1
2	3	
3-5		Tabla 1
4-13	6-13	
14		Tabla 1
15-17	24-26	
18		Reivindicación 25
19		Reivindicación 26; página 39; Tabla 3
20-67	27-73	
68		Reivindicaciones 66 a 73
69-79	128-138	
80	154	

En este sentido el pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de aclarar la materia reivindicada y para responder a los requerimientos elevados por su Despacho.

4. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

- Las reivindicaciones fueron objetadas por la supuesta falta de concisión por comprender un número excesivo de reivindicaciones independientes. En respuesta a ello, los solicitantes están respetuosamente en desacuerdo. Sin aceptar la objeción y únicamente para agilizar la tramitación, las reivindicaciones han sido modificadas de manera que la reivindicación 1 es la única reivindicación independiente.
- Las reivindicaciones 1, 2, 12, 20 y 23 se objetaron por supuesta falta de claridad. Las reivindicaciones 66-73 y 112 a 119 también fueron objetadas por no ser supuestamente claras por referirse a los ejemplos. En dicho respecto, se informa que las reivindicaciones 1, 12, 20, 23 y 112-119 han sido anuladas sin perjuicio ni renuncia.

La reivindicación 2 anterior (nueva reivindicación independiente 1) y las reivindicaciones dependientes de la misma han sido modificadas para recitar las secuencias CDR del anticuerpo 373 según numeración de Kabat, combinada, Chothia, IMGT y CDR alternativa, y no contienen ningún residuo con las secuencias designadas como "X".

Sin aceptar la objeción y únicamente para agilizar la tramitación, las anteriores reivindicaciones 66-73 (nuevas reivindicaciones 59-67) han sido modificadas para eliminar las referencias a los Ejemplos.

- Las reivindicaciones 4-8, 10, 14-19 y 132-135 fueron objetadas por la supuesta falta de claridad y sustento por hacer referencia a porcentaje de identidad. Ante ello, sin aceptar la objeción y con el único fin de agilizar la tramitación, las reivindicaciones 14-19 han sido anuladas sin perjuicio.

Además, sin aceptar la objeción y únicamente para agilizar la tramitación, las anteriores reivindicaciones 4-8 y 132-138 (nuevas reivindicaciones 6-10 y 73-79) han sido modificadas para recitar una secuencia *“que tiene al menos 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia”*, eliminando el término *“aproximadamente”*.

Además, los solicitantes se oponen respetuosamente a la objeción, al menos por las razones que se exponen a continuación.

Las reivindicaciones, tal y como han sido modificadas, no están dirigidas a cualquier molécula de anticuerpo, o a un ácido nucleico que codifique una molécula de anticuerpo, que comprenda cualquier aminoácido de cadena pesada o ligera o secuencia de nucleótidos que sea al menos 85%, 90%, 95% o 99% idéntica a una secuencia de referencia. Por el contrario, las reivindicaciones siguen requiriendo que la cadena pesada o ligera comprenda las secuencias CDR específicas recitadas al menos en la reivindicación 2 anterior (nueva reivindicación independiente 1). Es bien sabido en la técnica que son las secuencias CDR las que suelen conferir la especificidad de unión. Por lo tanto, la frase *“al menos 85%... de identidad de secuencia”* sólo abarca un pequeño número de cambios de aminoácidos o nucleótidos en las regiones marco y/o las regiones constantes fuera de las CDR. Un experto en la materia podría hacer y probar fácilmente estas variantes utilizando ensayos conocidos, como los descritos al menos en el Ejemplo 1 de la presente solicitud.

Al menos por estas razones, los solicitantes consideran respetuosamente que las reivindicaciones son claras y están respaldadas por la memoria descriptiva con respecto a la recitación del porcentaje de identidad de secuencia.

- Las reivindicaciones 27, 29-51, 59, 60, 62-73, 75-77, 80-86, 94-98, 105-119, 121-127, 129-154 fueron objetadas por supuesta falta de claridad debido a la presencia de marcas de corrección y/o a la recitación de expresiones como *“uno o más”, “por ejemplo”, “tal como”, “pluralidad”, “al menos”, “a lo sumo”, “dos o más”, “la única o más”, “de más de”, “y/o”, “opcionalmente” o “sustancialmente”*. En respuesta a ello, sin aceptar la objeción y únicamente para agilizar la tramitación, las anteriores reivindicaciones 5-77, 80-86, 94-98, 105-119, 121-127, 139-153, han sido anuladas sin perjuicio ni renuncia.

Adicionalmente, sin aceptar la objeción y únicamente para agilizar la tramitación, las anteriores reivindicaciones 7, 29-51, 59, 60, 62-73, 128-138 y 154 (nuevas reivindicaciones 9, 22-44, 52, 53, 55-67, 69-79 y 80) han sido modificadas para dejar de recitar las frases *“uno o más”, “por ejemplo”, “por ejemplo como”, “la única o más”, “de más de”, “y/o”, “opcionalmente” o “sustancialmente”*.

Además, los solicitantes consideran respetuosamente que la expresión *“al menos”* es perfectamente clara para cualquier experto en la materia ya que establece los requisitos mínimos que debe cumplir la presente invención para

ser reproducida. La expresión “*como máximo*” también es clara para cualquier experto ya que establece los requisitos máximos que debe cumplir la presente invención para poder ser reproducida.

La expresión “*pluralidad*” es clara para un experto en la materia, ya que la propia memoria descriptiva recita que “*como se utiliza en el presente documento, ‘pluralidad’ significa dos o más*”. Por lo tanto, un experto en la materia, partiendo de la memoria descriptiva, sería capaz de determinar plenamente el significado de pluralidad o de dos o más, para significar que se necesita un requisito mínimo de dos para que la presente invención pueda ser reproducida.

En consecuencia, los términos “*al menos*”, “*como máximo*”, “*pluralidad*” y “*dos o más*” serían perfectamente claros para el experto.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. Descripción

Las reivindicaciones fueron objetadas por no estar supuestamente respaldadas por la memoria descriptiva. En dicho respecto, sin aceptar la objeción y únicamente para agilizar la tramitación, la anterior reivindicación 2 (nueva reivindicación independiente 1) ha sido modificada para recitar las secuencias CDR del anticuerpo 373 según las definiciones Kabat, combinada, Chothia, IMGT y CDR alternativa. Las reivindicaciones restantes dependen directamente de la anterior reivindicación 2 (nueva reivindicación independiente 1) y de la VH, VL, cadena pesada, cadena ligera y características adicionales del anticuerpo 373, así como de los ácidos nucleicos, vectores, células, composiciones farmacéuticas relacionadas que codifican o comprenden el anticuerpo 373.

Adicionalmente, los solicitantes se pronuncian respetuosamente sobre la objeción al menos por las razones que se exponen a continuación.

En primer lugar, la solicitud presentada, por ejemplo, en la Tabla 1, proporciona las secuencias de las CDR, VH, VL, cadena pesada y cadena ligera del anticuerpo 373. En segundo lugar, la solicitud tal como se presentó contiene amplios datos *in vitro* e *in vivo* sobre el anticuerpo 373 reivindicado, que muestra características inesperadamente favorables. Por ejemplo, el anticuerpo 373 muestra una unión de alta afinidad con CD73 humano, con anticuerpos de longitud completa que demuestran afinidades en los rangos nanomolares o sub-nanomolares (véase la Tabla 20 en la página 456 de la memoria descriptiva). En consonancia con este perfil de unión, el anticuerpo 373 puede inhibir eficazmente la actividad enzimática de CD73. El Ejemplo 1 demuestra esta actividad de inhibición enzimática a través de numerosos experimentos *in vitro* e *in vivo* contra diferentes formatos de CD73 (por ejemplo, CD73 recombinante soluble, CD73 endógeno soluble, CD73 unido a la membrana expresado en células tumorales, o CD73 unido a la membrana expresado en PBMC humanas primarias) (véase el Ejemplo 1 que comienza en la página 450 de la memoria descriptiva). Esta capacidad del anticuerpo 373 para inhibir CD73 se traduce en una inversión de la inhibición mediada por CD73 en las células T. Como se muestra en el Ejemplo 1, el anticuerpo 373 restablece eficazmente la

proliferación de células T CD4+ y CD8+ en presencia de AMP (un sustrato primario de CD73).

Por lo tanto, la anterior reivindicación 2 (nueva reivindicación independiente 1) y las reivindicaciones dependientes de la misma están correctamente sustentadas por la memoria descriptiva.

6. Unidad de Invención

Con respecto a la supuesta falta de unidad de invención, únicamente para agilizar la tramitación, las reivindicaciones han sido modificadas para que se dirijan al anticuerpo 373, el anticuerpo del Grupo Inventivo 6 identificado por el examinador. Las restantes reivindicaciones dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1.

7. Novedad y Nivel inventivo

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo ésta 20 de abril de 2017.

En esta oportunidad se ha citado el documento WO2017064043 (D1).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es tanto novedosa como inventiva frente al documento citado, tal como se muestra a continuación:

Novedad

La reivindicación 74 fue objetada por supuesta falta de novedad en vista de D1 (WO2017064043). Las reivindicaciones 75-78, 80-106, 108-124, 126-131, 136-138 y 154 también fueron objetadas por supuesta falta de novedad en vista de D1.

Los solicitantes están respetuosamente en desacuerdo. Sin aceptar la objeción y únicamente para agilizar la tramitación, las reivindicaciones 74-78, 80-106, 108-124, 126 y 127 han sido anuladas sin perjuicio ni renuncia.

Las anteriores reivindicaciones 128-131, 136-138 y 154 (nuevas reivindicaciones 69-72, 77-79 y 80) dependen todas directa o indirectamente de la reivindicación anterior 2 (nueva reivindicación independiente 1), que no fue objetada. Por lo tanto, las anteriores reivindicaciones 128-131, 136-138 y 154 (nuevas reivindicaciones 69-72, 77-79 y 80) no están sujetas a la objeción al menos por las mismas razones y son novedosas.

Nivel Inventivo

Las reivindicaciones 1 a 4, 8, 24 a 73, 79, 107 y 125 fueron objetadas por carecer supuestamente de actividad inventiva a la vista de D1 (WO2017064043). Sin aceptar la objeción, y únicamente para agilizar la tramitación, las reivindicaciones 1, 79, 107 y 125 han sido anuladas sin perjuicio ni renuncia.

Los solicitantes respetuosamente se oponen a la objeción que se aplica a las reivindicaciones restantes, al menos por las razones que se presentan a continuación. Como cuestión inicial, los solicitantes quisieran enfatizar que las reivindicaciones modificadas en el presente documento se dirigen, entre otras cosas, a moléculas de

anticuerpos que se unen a CD73 humano y comprenden las CDR específicas de la cadena pesada y las CDR de la cadena ligera del anticuerpo 373 del linaje 3, y a composiciones farmacéuticas, ácidos nucleicos, vectores, células y métodos relacionados.

Este anticuerpo reivindicado corresponde al Grupo Inventivo 6, y los solicitantes entienden que la objeción por supuesta falta de la actividad inventiva fue en vista del anticuerpo del Grupo Inventivo 1 y, por lo tanto, no se aplica a las reivindicaciones tal como están modificadas actualmente. No obstante, D1 no enseña ni sugiere el anticuerpo 373 actualmente reivindicado.

Además, como se explica en el Ejemplo 1, la presente solicitud describe, al menos en parte, una serie de anticuerpos anti-CD73 denominados anticuerpos del linaje 3 (373, 374, 376, 377, 379 y 930). Estos anticuerpos tienen una alta similitud de secuencia en HCDR1 y HCDR2 y comprenden el mismo HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3. La reivindicación independiente modificada 2 (nueva reivindicación 1) recita las secuencias de aminoácidos que abarcan las seis CDR del anticuerpo del linaje 3, 373.

La solicitud presentada contiene amplios datos *in vitro* e *in vivo* sobre el anticuerpo 373 reivindicado, que muestra características inesperadamente favorables. Tales características de las moléculas del anticuerpo 373 reclamado no eran previsibles a partir de D1.

Por ejemplo, el anticuerpo 373 muestra una unión de alta afinidad a CD73 humano, con anticuerpos de longitud completa que demuestran afinidades en los rangos nanomolares o sub-nanomolares (véase la Tabla 20 en la página 456 de la memoria descriptiva).

En consonancia con este perfil de unión, el anticuerpo 373 puede inhibir eficazmente la actividad enzimática de CD73. El Ejemplo 1 demuestra esta actividad de inhibición enzimática a través de numerosos experimentos *in vitro* e *in vivo* contra diferentes formatos de CD73 (por ejemplo, CD73 recombinante soluble, CD73 endógeno soluble, CD73 unido a la membrana expresado en células tumorales, o CD73 unido a la membrana expresado en PBMC humanas primarias) (véase el Ejemplo 1 que comienza en la página 450 de la memoria descriptiva).

Esta capacidad del anticuerpo 373 para inhibir CD73 se traduce en una inversión de la inhibición mediada por CD73 en las células T. Como se muestra en el Ejemplo 1, el anticuerpo 373 restablece eficazmente la proliferación de células T CD4+ y CD8+ en presencia de AMP (un sustrato primario de CD73).

Además, el anticuerpo 373 fue bien tolerado cuando se probó en estudios de farmacocinética y toxicología en monos *cynomolgus* (véase el Ejemplo 6 que comienza en la página 475 de la memoria descriptiva). Este anticuerpo se está probando actualmente en un ensayo clínico de fase I/II (NCT03549000) en pacientes con enfermedades malignas avanzadas (véase el Ejemplo 7 que comienza en la página 476 de la memoria descriptiva).

En resumen, la presente solicitud proporciona un nuevo anticuerpo con características favorables que no son evidentes con respecto a D1. En el caso actual, la capacidad del anticuerpo 373 reivindicado de unirse con alta afinidad a CD73, de inhibir eficazmente la actividad enzimática de CD73 tanto soluble como unido a la membrana, y de revertir la inhibición mediada por CD73 en las células T, es una combinación inesperada de

características que se combinan para proporcionar anticuerpos particularmente útiles. La provisión de nuevos anticuerpos con tales propiedades no puede decirse que sea rutinaria. En consecuencia, las reivindicaciones definen materia no obvia.

De este modo, los solicitantes afirman que la referencia citada D1 no enseña ni sugiere la materia reivindicada en las nuevas reivindicaciones 1 a 80. Por lo tanto, la materia reivindicada es inventiva.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro entonces que la persona normalmente versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas de D1, no llegaría a la presente invención, tal como se reclama en las nuevas reivindicaciones 1 a 80 presentadas junto con este memorial.

Solicito al Despacho que en este caso acepte el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos aquí presentados.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación. Adicionalmente, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad.

8. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

9. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado ochenta (80) reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a la solicitud.
- Comprobante de pago en línea por concepto de nuevo examen de patentabilidad

Señora Directora,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/magm
P5367

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, que comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad 1 de cadena pesada (VHCDR1) de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad 1 de cadena pesada (VLCDR1) de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(ii) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 35, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(iii) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 39, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 40, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 51, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 52, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 53;

(iv) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 SEQ ID NO: 41, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 SEQ ID NO: 42, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 54, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 52, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; o

(v) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 190, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

2. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

3. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 39, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 40 y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 51, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 53.

4. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 41, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 42, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 54, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 52, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

5. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 190, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

6. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 44.

7. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 55.

8. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 o 114, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o de 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 46 o 114.

9. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 57.

10. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44, o una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55, o una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma.

11. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55.

12. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende:

- (i) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46, o una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, o una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma; o
- (ii) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114, o una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, o una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma.

13. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46, donde el residuo 451 de SEQ ID NO: 46 es K, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57.

14. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 114, donde el residuo 451 en SEQ ID NO: 114 es K, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57.

15. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que es un anticuerpo humano, un anticuerpo de longitud completa, un anticuerpo biespecífico, Fab, F(ab')₂, Fv, o un fragmento Fv de cadena única (scFv).

16. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que comprende una región constante de cadena pesada seleccionada de IgG1, IgG2, IgG3, y IgG4, y una región constante de cadena ligera elegida entre las regiones constantes de cadena ligera de kappa o lambda.

17. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, que comprende una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 92-103, 119, y 120, una región constante de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104, o ambas.

18. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde la molécula de anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada de IgG4 y una región constante de cadena ligera de kappa.

19. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, que comprende:

una región constante de cadena pesada de IgG4 humana con una mutación en la posición 228 de acuerdo con la numeración EU, o

una región constante de la cadena pesada de IgG4 humana con una mutación de serina a prolina en la posición 228 de acuerdo con la numeración EU, o

una región constante de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 o 93.

20. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, o todas las siguientes propiedades:

- i) se une a CD73 humano con una constante de disociación (K_D) de menos de aproximadamente 1×10^{-8} M;
- ii) se une a CD73 soluble humana, CD73 humana unida a la membrana, o ambas;
- iii) no se une a CD73 murina;
- iv) inhibe o reduce la actividad enzimática de CD73, CD73 humana soluble o CD73 humana unida a membrana, o conversión de monofosfato de adenosina (AMP) a la adenosina mediada por CD73 humana;
- v) inhibe al menos 60%, 70%, 80%, o 90% de la actividad enzimática de CD73 humana unida a la membrana;
- vi) aumenta la proliferación de células T estimuladas anti-CD3 / anti-CD28;
- vii) se une al dominio N-terminal de CD73 humano;
- viii) reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, o una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171, cuando se une a la misma, donde la una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, los residuos 206-215, los residuos 368-387, y los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105;
- ix) cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, o una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171, induce un cambio conformacional en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105;
- x) está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105;
- xi) está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105;

- xii) está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 o 106;
- xiii) está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105;
- xiv) se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73;
- xv) se une a una conformación cerrada catalíticamente activa de CD73 humano con una afinidad inferior que cuando la molécula de anticuerpo se une a una conformación catalíticamente inactiva abierta de CD73 humano;
- xvi) bloquea CD73 humano en una conformación abierta catalíticamente inactiva; o
- xvii) evita o reduce la conversión de CD73 humano a partir de una conformación abierta catalíticamente inactiva a una conformación cerrada catalíticamente activa, en comparación con la conversión en ausencia de la molécula de anticuerpo.

21. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consiste en un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73.

22. Una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde las moléculas de anticuerpo se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consiste en un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, en el que cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35%, o 40% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, donde cada uno de dicho complejo consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73.

23. La composición de la reivindicación 22, donde al menos 70%, 75%, u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar dicho complejo.

24. Una composición que comprende una pluralidad de las moléculas de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde las moléculas de anticuerpo se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, en el que cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, a lo sumo 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, donde cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73.

25. La composición de la reivindicación 24, donde como máximo el 20%, 25%, o 30% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero de CD73 para formar dicho complejo.

26. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 22-25, donde cada monómero de CD73 consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171.

27. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde la molécula de anticuerpo se une a una conformación cerrada catalíticamente activa de CD73 humano con una afinidad inferior, que cuando la molécula de anticuerpo se une a una conformación abierta catalíticamente inactiva de CD73 humano.

28. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 o 27, donde la molécula de anticuerpo previene o reduce la conversión de CD73 humano a partir de una conformación abierta catalíticamente inactiva a una conformación cerrada catalíticamente activa, en comparación con la conversión en ausencia de la molécula de anticuerpo.

29. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, 27, o 28, donde la molécula de anticuerpo reduce intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 cuando se une a la misma, donde las una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, residuos 206-215, los residuos 368-387, y los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105.

30. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-29, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, Reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en el residuo(s) X_C seleccionado de la región central C (residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105) en un grado mayor que en el residuo(s) X_A seleccionado de la región central A (residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105), residuo(s) X_B seleccionado de la región central B (residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105), o residuo(s) X_D seleccionado de la región central D (residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105), en donde:

X_C es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, o 20,

X_A es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14,

X_B es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, y

X_D es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13.

31. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 30, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio a 20 residuos seleccionados de la región central C para en mayor medida que en:

- (i) 14 residuos seleccionados de la región central A,
- (ii) 10 residuos seleccionados de la región central B, o
- (iii) 13 restos seleccionados de la región central D.

32. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 30, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio a 15 residuos seleccionado de región central C en un grado mayor que en:

- (i) 10 residuos seleccionados de la región central A,
- (ii) 8 residuos seleccionados de la región central B, o
- (iii) 10 residuos seleccionados de la región central D.

33. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 30, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio a 10 residuos seleccionados de la región central C en un grado mayor que en:

- (i) 7 residuos seleccionados de la región central A,
- (ii) 5 residuos seleccionados de la región central B, o
- (iii) 7 residuos seleccionados de la región central D.

34. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central C en mayor medida que en la región central A.

35. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central C en mayor medida que en la región central B.

36. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región central C en un grado mayor que en la región central D.

37. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región central C en un grado mayor que en la región central A y la región central B.

38. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región central C en un grado mayor que en la región central A y la región central D.

39. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región central C en mayor medida que en la región central B y la región central D.

40. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central C en un grado mayor que en la región central A, la región central B, y la región central D.

41. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-29, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende

la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en el residuo (s) X_A seleccionado de la región central A (residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105) en mayor medida que en el residuo (s) X_B seleccionado de núcleo de la región B (residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105), residuo (s) X_C seleccionados de la región central C (residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105), o residuo (s) X_D seleccionado de núcleo de la región D (residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105), en donde:

X_A es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14,

X_B es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10,

X_C es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, o 20, y

X_D es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13.

42. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 41, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los 14 residuos seleccionados de la región central a en un grado mayor que en:

- (i) 10 residuos seleccionados de la región central B,
- (ii) 20 residuos seleccionados de la región central C, o
- (iii) 13 residuos seleccionados de la región central D.

43. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 41, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio a 10 residuos seleccionados de la región central A en un grado mayor que en:

- (i) 8 residuos seleccionados de la región B,
- (ii) 15 residuos seleccionados de la región central C, o
- (iii) 10 residuos seleccionados de región central D.

44. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 41, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los 7 residuos seleccionados de la región central A en un grado mayor que en:

- (i) 5 residuos seleccionados de la región central B,
- (ii) 10 residuos seleccionados de la región central C, o
- (iii) 7 residuos seleccionados de la región central D.

45. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región central A en mayor medida que en la región central B.

46. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central A en un grado mayor que en la región central C.

47. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central A en mayor medida que en la región central D.

48. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central A en un grado mayor que en la región central B y la región central C.

49. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central A en mayor medida que en la región central B y la región central D.

50. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central A en mayor medida que en la región central C y la región central D.

51. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central A en un grado mayor que en la región central B, la región central C, y la región central D.

52. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-51, donde la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 cuando se une a la misma, donde las una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, los residuos 206-215, residuos 368-387, y los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105, donde la región que tiene la mayor reducción en el promedio de cambio de hidrógeno-deuterio entre la única o más regiones no es los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105.

53. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-52, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, conduce a:

- (i) una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de más de 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, o 0,06 Da por residuo en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105; o
- (ii) una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de menos de 0,05, 0,04, 0,03, o 0,02 Da por residuo en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105.

54. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 29-53, donde la proteína consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171.

55. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-54, donde la molécula de anticuerpo está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105.

56. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-54, donde la molécula de anticuerpo está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105.

57. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-56, donde la molécula de anticuerpo está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 o 106.

58. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-57, donde la molécula de anticuerpo está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105.

59. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-58, donde la molécula de anticuerpo reduce el etiquetado de masa en tándem (TMT) en el residuo K136, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 cuando se une a la misma,

60. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-59, donde la molécula de anticuerpo reduce aún más el etiquetado TMT en uno o más

de los residuos K133, K162, K179, K206, K214, K285, K291, y K341, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, de la proteína.

61. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-60, donde la molécula de anticuerpo aumenta el etiquetado TMT en uno o ambos de los residuos K262 y K274, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, de la proteína cuando se une a la misma.

62. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-61, donde la molécula de anticuerpo reduce el etiquetado de masa en tándem (TMT) en los residuos K206 y K214, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 cuando se une a la misma, donde la reducción en el residuo K214 no es menor que 90, 80, 70, 60, o 50% de la reducción en el residuo K206.

63. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-62, donde la molécula de anticuerpo reduce el etiquetado de masa en tándem (TMT) en el residuo K162, numerado de acuerdo con SEQ ID NO: 105, de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 cuando se une a la misma, cuando la molécula de anticuerpo se prueba utilizando el etiquetado de isótopos TMT llevado a cabo durante un tiempo de etiquetado de 30 segundos, donde:

(i) la molécula de anticuerpo no reduce el etiquetado TMT en el residuo K162 cuando se prueba utilizando el etiquetado de isótopos TMT llevado a cabo durante un tiempo de etiquetado de 300 segundos, o

(ii) la molécula de anticuerpo reduce etiquetado de isótopos TMT en el residuo K162 cuando se prueba utilizando el etiquetado de isótopos TMT llevado a cabo durante un tiempo de etiquetado de 300 segundos, donde la reducción en el residuo K162 con un tiempo de etiquetado de 300 segundos no es más que 20, 30, 40, o 50% de la reducción en el residuo K162 con un tiempo de etiquetado de 30 segundos.

64. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-63, donde la molécula de anticuerpo se une a uno o más residuos de CD73, donde uno o más residuos se seleccionan del grupo que consiste en residuos de Y110, K136, L132, L157, K162, S155 y T209, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105.

65. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-64, donde la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la molécula de anticuerpo tiene 1, 2, 3, 4, o todas de las siguientes propiedades:

- (i) la molécula de anticuerpo se une a Y110 o K136 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105,
- (ii) la molécula de anticuerpo se une a L132 o L157 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105,
- (iii) la molécula de anticuerpo se une a K162 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105,
- (iv) la molécula de anticuerpo se une a S155 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, y
- (v) la molécula de anticuerpo se une a T209 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105.

66. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-65, donde la molécula de anticuerpo se une a una o más regiones de CD73 seleccionadas del grupo que consiste en los residuos 155-170, 136-138, y 209-210, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105.

67. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-66, donde la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la molécula de anticuerpo tiene 1, 2, o todas las siguientes propiedades:

- (i) la molécula de anticuerpo se une a los residuos 155-170 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105,

- (ii) la molécula de anticuerpo se une a los residuos 136-138 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, y
- (iii) la molécula de anticuerpo se une a los residuos 209-210 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105.

68. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 59-67, donde la molécula de anticuerpo se une a:

- (i) los residuos Y110, L132, K162, o una combinación de los mismos, de CD73 numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, mediante una interacción electrostática;
- (ii) los residuos S155, T209, o ambos S155 y T209, de CD73 numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, a través de un enlace de hidrógeno;
- (iii) los residuos 155-170, 136-138, 209-210, o una combinación de los mismos de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, a través de complementariedad de forma, una interacción de Van der Waal, o ambas; o
- (iv) los residuos de (i), (ii), y (iii), mediante una interacción electrostática, un enlace de hidrógeno, una complementariedad de forma, una interacción de Van der Waal, o una combinación de las mismas.

69. Una molécula de anticuerpo que compite por la unión a CD73 humano con la molécula de anticuerpo o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-68.

70. Una molécula de anticuerpo que se une al mismo epítipo que o a un epítipo que se solapa con el epítipo de la molécula de anticuerpo o composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-68.

71. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de anticuerpo o composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-70 y un vehículo, excipiente o estabilizador farmacéuticamente aceptable.

72. Un ácido nucleico que codifica la región variable de la cadena pesada o ligera del anticuerpo de la molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, 27-70.

73. El ácido nucleico de la reivindicación 72, que codifica una región variable de cadena pesada, donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID No 45 , o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 45.

74. El ácido nucleico de la reivindicación 72 o 73, en donde el ácido nucleico codifica una cadena pesada, donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 47, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia para SEQ ID NO: 47.

75. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-74, que codifica una región variable de cadena ligera, donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 56, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 56.

76. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-75, donde el ácido nucleico codifica una cadena ligera, donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 58, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 58.

77. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-76.

78. Una célula hospedera que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 72-76 o el vector de expresión de la reivindicación 77.

79. Un método para producir una molécula de anticuerpo, donde el método comprende cultivar la célula hospedera de la reivindicación 78 en condiciones adecuadas para la expresión génica.

80. Un método para detectar CD73 en una muestra biológica o en un sujeto, que comprende (i) poner en contacto la muestra o el sujeto con la molécula o composición de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-94 en condiciones que permiten que se produzca la interacción de la molécula de anticuerpo o composición y CD73, y (ii) detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo o composición y la muestra o el sujeto.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0014414
Recibo: 22-74316
Fecha: 22/08/2022

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 712888
CUS: 1614442142

Patente PCT
MOLÉCULAS DE ANTICUERPO QUE SE UNEN A CD73 Y USOS DE LAS MISMAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,191,500	\$ 1,191,500
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 1,367,500