

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2020/0013871**, solicitud de patente de invención a favor de
ALECTOR LLC, Título: **ANTICUERPOS ANTI-SIRPA HUMANIZADOS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 20162 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 12 de diciembre de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Título

i) El Examinador asegura que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones.

ii) En respuesta a lo anterior, siguiendo la sugerencia del Examinador, me permito manifestar que el título de la presente solicitud ha sido modificado de la siguiente manera:

“ANTICUERPOS ANTI-SIRPA HUMANIZADOS”

De conformidad con lo anterior, me permito manifestar que las objeciones a este respecto han sido superadas, ya que el título describe brevemente el contenido de la presente solicitud y sus reivindicaciones.

2. Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Las reivindicaciones 4, 5, 7, 8, 9 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. De conformidad con lo anterior, la numeración y dependencia de las reivindicaciones ha sido modificada.

- Se ha adicionado una nueva reivindicación: reivindicación 2, dirigida a un anticuerpo aislado que se une a SIRPA humano, en el que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en el que la región variable de cadena pesada comprende: HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:20; HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:21; HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24; y la región variable de cadena ligera comprende: una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:10; y HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:16. Esta reivindicación encuentra sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud alusiva al anticuerpo 3F9-22.

En vista de la anterior adición, me permito resaltar que las numeración y dependencia de las reivindicaciones también ha sido modificada.

- La antigua reivindicación 10 (nueva reivindicación 6) ha sido modificada para especificar que el anticuerpo reclamado en la reivindicación 5 comprende en la región variable de la cadena pesada la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 y en la región variable de la cadena ligera la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41. Esta modificación presenta sustento a lo largo del Capítulo Descriptivo en donde se hace alusión al anticuerpo 3F9-22.
- Las antiguas reivindicaciones 20, 21 (nuevas reivindicaciones 16 y 17) han sido modificadas para eliminar la referencia a “una o más”.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas **no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente**. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

i) El Examinador establece que la reivindicación 4 no es clara porque reclama un anticuerpo caracterizando sus regiones variables de cadena pesada y ligera porque comprenden una secuencia de aminoácidos “al menos 90%, o al menos 95% o al menos 99%” idénticas a secuencias de aminoácidos de referencia; dicha caracterización es imprecisa porque impide establecer las secuencias exactas de las variantes contempladas.

Asimismo, menciona que la reivindicación 5 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera; sin embargo, únicamente se suministran las secuencias de la cadena pesada o de la cadena ligera, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier anticuerpo que comprenda cualquier combinación entre las secuencias incluidas y otras alternativas estructurales sin tipificar para la cadena ligera o pesada.

De igual forma, el Examinador establece que la reivindicación 7 no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un anticuerpo que se une a SIRPA humana y, pretende caracterizar dicha molécula únicamente por sus regiones variables de cadena pesada o ligera, siendo que, todos los anticuerpos explorados comprenden tanto una región variable de cadena ligera como una región variable de cadena pesada.

Por otro lado, el Examinador establece que las reivindicaciones 7, 8 y 9 no son claras porque, reclaman un anticuerpo que se une a SIRPA humana y, pretenden caracterizar dicha molécula mediante las expresiones “(...) comprende HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo 3F9. -1, 3F9-2, 3F9-3, 3F9-4, 3F9-5, 3F9-6, 3F9-7, 3F9-8, 3F9-9, 3F9-10, 3F9-11, 3F9-12, 3F9-13, entre otras.

Con referencia a lo anterior, atentamente, me permito manifestar que las reivindicaciones 4, 5, 7, 8, 9 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo anterior, considero superadas las objeciones al respecto.

ii) El Examinador establece que las reivindicaciones 19, 24 a 35 y 39 a 46 no son claras porque, incluyen las expresiones: “reduce los niveles (...)”, “disminuye los niveles de superficie celular de SIRPA (...)”, “induce la degradación (...)”, “regula negativamente la expresión (...)”, “tiene una afinidad (KD) (...)” o “aumenta la fagocitosis (...)”, “potencia la proliferación (...)”, “estimula la producción de ROS (...)”, “inhibe el crecimiento tumoral (...)”, “reduce el número de células (...)”, “no bloquea sustancialmente (...)” o “facilita el transporte (...)” que son resultados a alcanzar y no caracterizan a la molécula reclamada puesto que, contemplan cualquier alternativa estructural presente o futura que llegue a dicho fin.

Con referencia a lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones 19, 24 a 35 y 39-46 han sido modificadas para depender de forma directa o indirecta de las reivindicaciones independientes 1, 2, 5, 18 o 19 (nueva numeración) en donde se describe estructuralmente el anticuerpo aislado que se une a SIRPA humano. Así las cosas, las expresiones objetadas corresponden a características funcionales esenciales y no a resultados a alcanzar, como lo establece el Examinador, que permiten caracterizar de forma más clara los elementos que conforman el anticuerpo describiendo su función. Es más, estas características técnicas funcionales explican la relación entre las diversas características estructurales del anticuerpo reclamado y permiten que el funcionamiento de los elementos característicos y la relación entre estos no sea obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia.

Es más, en este punto me permito resaltar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y modelo Utilidad establece como ejemplo el siguiente:

“Sacacorchos, caracterizado por estar compuesto de un cuerpo principal o palanca (1), en cuya parte intermedia se sitúa una rosca helicoidal o tirabuzón (3) abatible mediante un eje de sujeción (2), y en el extremo de este cuerpo principal existe otro eje (7) por el que bascula un brazo acanalado (8) acabado en forma de convexa (17) **para servir de punto de apoyo al cuello de la botella y que posee en los laterales y enfrentados entre sí unas ranuras (12) por las que se deslizan** las prolongaciones establecidas a tal efecto del citado eje (7).”

en donde las características subrayadas y en negrita corresponden a características funcionales que describen de mejor forma la conexión entre elementos estructurales y no corresponden a resultados a alcanzar.

En este sentido, considero que, junto a las modificaciones hechas, es más que evidente que las reivindicaciones cumplen a cabalidad los lineamientos dispuestos por la Decisión 486. Por lo tanto, amablemente solicito retirar las objeciones al respecto.

iii) El Examinador menciona que las reivindicaciones 20 y 21 no son claras porque, incluyen la expresión: “*uno o más*” que es imprecisa e impide establecer el alcance de las reivindicaciones.

En respuesta a lo anterior y tal y como se mencionó previamente, dicha expresión ha sido eliminada de las reivindicaciones 20 y 21(reivindicaciones 16 y 17, numeración modificada). Por lo tanto, considero superadas las objeciones al respecto.

iv) Así las cosas, y considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese Despacho aceptar el pliego de Reivindicaciones modificado y el retiro de las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

4. Descripción

i) El Examinador manifiesta que, revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Lo anterior porque, se reclaman anticuerpos de que se unen a SIRPA cuya estructura puede comprender una única región variable de cadena pesada o ligera caracterizada por secuencias específicas; sin embargo, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica para anticuerpos funcionales anti-SIRPA humanizados derivados del anticuerpo murino 3F9 que comprenden tanto una región variable de cadena pesada como una región variable de cadena ligera con secuencias específicas descritas en las Tablas 4 y 5 (Págs. 205 y 206).

ii) En respuesta a lo anterior, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado con el propósito de reclamar un anticuerpo aislado que se une a SIRPA huma caracterizando el mismo por las secuencias de la cadena variable pesada y ligera del anticuerpo 3F9-22 que encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud, tal y como el mismo Examinador lo ha identificado.

En este sentido, atentamente solicito a ese Despacho retirar las anteriores objeciones ya que la materia ahora incluida en el Capítulo Reivindicatorio Modificado cuenta con sustento suficiente para que cualquier persona normalmente versada en la materia pueda reproducir la invención.

5. Unidad de Invención

i) El Examinador establece que la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos de la siguiente forma:

- **Grupo inventivo 1:** Anticuerpo anti-SIRPA humanizado mAb 14.70.1 que comprende la región variable de cadena pesada **SEQ ID NO: 3** y la región variable de cadena ligera **SEQ ID NO: 6** (Reivindicaciones 1 a 53 parcialmente).
- **Grupo inventivo 2:** Anticuerpo anti-SIRPA humanizado mAb 14.70.2 que comprende la región variable de cadena pesada **SEQ ID NO: 3** y la región variable de cadena ligera **SEQ ID NO: 7** (Reivindicaciones 1 a 53 parcialmente).
- **Grupo inventivo 3:** Anticuerpo anti-SIRPA humanizado mAb 14.70.4 que comprende la región variable de cadena pesada **SEQ ID NO: 4** y la región variable de cadena ligera **SEQ ID NO: 6** (Reivindicaciones 1 a 53 parcialmente).

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que el análisis del Examinador es erróneo ya que estos señalamientos son basados en los anticuerpos definidos a lo largo del Capítulo Descriptivo de la invención en lugar de hacer referencia al **único anticuerpo** aislado reclamado en las reivindicaciones de esta solicitud. El capítulo reivindicatorio **no reivindica ninguno de los anticuerpos** mencionados en la objeción por falta de unidad de invención. Concretamente, los anticuerpos identificados por el Examinador y sus respectivas combinaciones de región variable de cadena pesada y ligera (VH/VL) se enumeran en el **Ejemplo 2 y la Tabla 6** de la descripción, **pero ninguno de estos anticuerpos se reclama en las reivindicaciones** de esta solicitud.

Para referencia de su despacho, las secuencias de las regiones hipervariables HVR y las secuencias de la región variable del **anticuerpo reivindicado** se describen, por ejemplo, en las **Tablas 7-10** de la memoria descriptiva, pero dichas secuencias no corresponden a ninguno de los anticuerpos mencionados en la objeción por unidad de invención. De hecho, deseamos destacar que el anticuerpo de interés en esta solicitud es el **3F9-22** (como se describe en las Tablas 7-10) y que comprende las regiones hipervariables HVR de **SEQ ID NO: 9, 10, 16, 20, 21 y 24**, así como las secuencias de dominio variable **SEQ ID NO: 35 y 41**, y las secuencias de cadena pesada y ligera. **SEQ ID NO: 50 y 53**. Este es el anticuerpo que se reivindica a lo largo de las reivindicaciones, pero que no hace parte de la objeción por unidad de invención impuesta por el Examinador. Si el examinador hace una lectura juiciosa del alcance reivindicado, notará que estas son las secuencias reclamadas en el capítulo reivindicatorio, pero ninguna de estas secuencias corresponde a los tres anticuerpos mencionados en la objeción por unidad de invención. Es más, los dominios variables corresponden a las secuencias **SEQ ID NO: 35 y 41**, que son muy diferentes a las secuencias descritas en los tres grupos inventivos citados por su despacho.

Por lo tanto, **ninguno de los tres grupos** identificados por el Examinador se encuentra dentro del alcance de las secuencias actualmente reivindicadas o abarcan el anticuerpo **3F9-22**.

Por lo tanto, de manera atenta solicito a ese Despacho, leer detalladamente el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto a este memorial de respuesta, así como las características estructurales ahora enunciadas para los anticuerpos reclamados, de manera que el Examinador pueda comparar correctamente la materia divulgada con las enseñanzas de la descripción.

6. Nivel Inventivo

i) Con referencia al nivel inventivo de la solicitud, el Examinador asegura que las reivindicaciones 5, 7-21 y 24 a 53 no cumplen con este requerimiento en vista de las enseñanzas de D1 ya que dicho documento es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5, ya que, divulga un anticuerpo aislado que se une al dominio extracelular de SIRP1- α v1 y comprende un dominio VH SEQ ID NO: 120 y un dominio VL SEQ ID NO: 97 (Pág. 245, Reiv. 51).

De igual forma, el Examinador establece que la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 5 y el anticuerpo divulgado en D1, consiste en las opciones de secuencias de la región variable de la cadena pesada. Sin embargo, a pesar de esta diferencia, el Examinador asegura que no se evidencia un efecto técnico asociado a dichas opciones de secuencias específicas para la cadena pesada del anticuerpo, puesto que, no es posible asociar las pruebas técnicas de las moléculas de unión a SIRPA de la solicitud que tienen como estructura básica una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera con secuencias específicas, con cualquiera de los anticuerpos de unión a SIRPA que comprendan una región variable de cadena pesada con las SEQ ID NO: 33, 34 o 35 combinada con cualquier posible alternativa estructural de región variable de cadena ligera.

No obstante, el mismo documento ya se refería a anticuerpos de unión a SIRP1 α que comprenden dominios variables de cadena pesada (VH) con secuencias entre 85% a 99% idénticas a las secuencias del anticuerpo denominado 115 listado en la Tabla 2 y/o dominios variables de cadena ligera (VL) con secuencias entre 85% a 99% idénticas a los del anticuerpo 115 listado en la tabla 2 (Pág. 9, Párr. [0010]) así como los métodos para producir el anticuerpo que comprenden cultivar la célula huésped y recuperar el anticuerpo a partir de dicha célula (Pág. 35, Párr. [0030]) y los métodos para identificar un dominio de unión a antígeno que se une a SIRP1 α (Pág. 37, Párr. [0033]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a seguir los métodos para identificar un anticuerpo anti-SIRPA del documento de D1, para caracterizar un anticuerpo como el allí divulgado y llegar así al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia

ii) En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado para reclamar un anticuerpo aislado que se une a SIRPA humano caracterizado mediante las regiones variables de cadena ligera y pesada. Asimismo, las reivindicaciones 5 y 7 han sido eliminadas del mismo.

Ahora bien, pese a que las modificaciones realizadas son suficientes para superar las objeciones emitidas en cuanto al nivel inventivo de la solicitud, me permito manifestar que **D1 de ninguna forma corresponde a un documento que pueda afectar el nivel inventivo de la presente solicitud**, ya que éste se refiere a un anticuerpo de no bloqueo llamado AB136a, el cual difiere totalmente del anticuerpo reclamado por la presente solicitud.

De hecho, el Examinador sostiene que el problema técnico objetivo a resolver en vista de D1 es *¿Cómo modificar el anticuerpo de unión a SIRP1a del documento D1 para proporcionar un anticuerpo alternativo?*. Sin embargo, **las presentes reivindicaciones no abordan tal problema**. La presente solicitud se dirige a la existencia de diferentes alelos SIRPA humanos, de los cuales los dos más comunes son SIRPA v1 y v2 humanos. Otro miembro de la familia SIRP, SIRPB1 (SIRPβ1) comparte una alta homología de secuencia con SIRPA pero no se une a CD47. Particularmente, en la página 203 de la descripción se establece que:

“Se han identificado múltiples polimorfismos de SIRPA en humanos. Dado que la mayoría de las variaciones en secuencia yacen más allá del sitio de unión a ligandos CD47, la mayoría de las variantes de SIRPA examinadas parecen unirse a CD47 con afinidades similares. Otro miembro de la familia SIRP, SIRPB1, comparte una alta homología de secuencia con SIRPA pero falla en la unión a CD47. Una única sustitución A57M es suficiente para reorganizar la interfaz de unión a ligando S59-P65 para evitar que SIRPB1 se una a CD47. Más aún, la interacción SIRPA-CD47 es altamente específica de la especie. SIRPA de humano falla en unirse a CD47 de ratón o rata o vaca (entre las especies evaluadas) y CD47 humano solamente reconoce una única variante alélica de SIRPA de ratón expresada por medio de la cepa de ratones NOD”.

Adicionalmente, otro miembro más de la familia SIRPG (SIRPγ) se expresa únicamente por células T humanas, en donde se ha demostrado que la interacción SIRPG-CD47 estabiliza la sinapsis del sistema inmunológico y promueve la activación y proliferación de células T. (página 203, descripción de la presente solicitud).

Así las cosas, me permito manifestar que la presente solicitud se dirige al anticuerpo anti-SIRPA 3F9 murino parental que se une a las versiones v1 y v2 de SIRPA humano, y esta propiedad se mantiene para las variantes humanizadas y de afinidad madurada (ver ejemplo 7, página 225 descripción presente solicitud). En este punto, vale la pena mencionar que un anticuerpo **“de afinidad madurada”** tal como un anticuerpo anti-SIRPA de afinidad madurada de la presente divulgación, es uno con una o más alteraciones en una o más HVRs del mismo que resultan en un mejoramiento en la afinidad del anticuerpo para el antígeno, en comparación con un anticuerpo parental que no posee esa(s) alteracion(es).

En este sentido, como lo enseña la presente solicitud, los anticuerpos anti-SIRPA de afinidad madurada carecen de reactividad cruzada medible hacia huSIRPB1. Además, como se observa en el ejemplo 13, los anticuerpos actualmente reivindicados pueden potenciar la proliferación de células T sin bloquear la interacción de SIRPG y CD47. Es más, en la página 21 de la descripción de esta solicitud se establece que pueden **“proporcionarse un anticuerpo aislado que se une a SIRPA de humano, en donde el anticuerpo antiSIRPA no bloquea la interacción o unión de SIRPA al CD47”**.

Así, contrario a lo anterior, D1 requiere que el anticuerpo AB136a se una a varias proteínas SIRP- α , β y γ , incluidas SIRP β 1 y SIRP γ 1, como se muestra en la Tabla E de la presente solicitud. Además, el anticuerpo AB136a se une al dominio D1 de SIRPAv1, en contraste con los anticuerpos de esta solicitud, que se unen al dominio D3. Por lo tanto, si se abordara el problema tal como lo formuló el Examinador, no se lograría obtener los anticuerpos actualmente reivindicados siguiendo las enseñanzas de D1.

Por lo tanto, el problema resuelto por la presente solicitud en relación con D1 no es obvia a la luz de las enseñanzas de dicho documento.

Además, el hecho de que un experto en la materia pueda modificar las características específicas necesarias para llegar al objeto reivindicado no significa que el experto en la materia modificaría las enseñanzas de D1 con la expectativa de alguna mejora o ventaja, ya que, de hecho, no hay punto de comparación en D1 con la presente invención.

Por lo tanto, el objeto del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, implica una actividad inventiva. Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Tasa Oficial.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une a SIRPA humano, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende: un HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20 ; un HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21; un HVR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 22, 23 y 24; y la región variable de cadena ligera comprende: un HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; un HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; y un HVR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19.
2. Un anticuerpo aislado que se une a SIRPA humano, en el que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en el que la región variable de cadena pesada comprende: HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:20; HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:21; HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24; y la región variable de cadena ligera comprende: una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:10; y HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:16.
3. El anticuerpo de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la región variable de la cadena pesada comprende una, dos, tres o cuatro regiones de marco seleccionadas de VH FR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25, VH FR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, VH FR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y VH FR4 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28; o en el que la región variable de cadena ligera comprende una, dos, tres o cuatro regiones de marco seleccionadas de VL FR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29, VL FR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30, VL FR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31, y VL FR4 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32.
4. El anticuerpo de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la región variable de la cadena pesada comprende una, dos, tres o cuatro regiones de marco seleccionadas de VH FR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25, VH FR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, VH FR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y VH FR4 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28; y en el que la región variable de la cadena ligera comprende una, dos, tres o cuatro regiones de marco seleccionadas de VL FR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29, VL FR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30, VL FR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31, y VL FR4 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32.

5. Un anticuerpo aislado que se une a SIRPA humano, en el que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en el que la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 33, 34 y 35 y en el que la región variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43 y 44.
6. El anticuerpo de la reivindicación 5, en el que la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35; y en el que la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41.
7. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
8. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
9. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el anticuerpo es un fragmento Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv o scFv.
10. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el anticuerpo es un anticuerpo multivalente.
11. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el anticuerpo es de la clase IgG, la clase IgM o la clase IgA.
12. El anticuerpo según la reivindicación 11, en el que el anticuerpo es de la clase IgG y tiene un isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.
13. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el anticuerpo se une a un receptor inhibidor de Fc.
14. El anticuerpo según la reivindicación 13, en el que el receptor inhibidor de Fc es el receptor inhibidor de Fc-gamma IIB (FcγRIIB).
15. El anticuerpo según la reivindicación 14, en el que el anticuerpo reduce los niveles celulares de FcγRIIB.
16. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que el anticuerpo anti-SIRPA tiene un isotipo IgG1 humano o de ratón y comprende sustituciones de aminoácidos en la región Fc en un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en: N297A, D265A, D270A, L234A, L235A, G237A, P238D, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G, A330R, C226S, C229S, E233P, L234V, L234F, L235E, S264T, A32 T256E, N297Q, P238S, P238A, A327Q, A327G, P329A, K322A, T394D y cualquier combinación de los mismos, en donde la numeración de los residuos es según la numeración EU, o comprende una delección de aminoácido en la región Fc en una posición correspondiente a glicina 236.

17. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que el anticuerpo comprende sustituciones de aminoácidos en la región Fc en una posición de residuo seleccionada del grupo que consiste en: C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y y cualquier combinación de los mismos, en donde la numeración de los residuos de aminoácidos es de acuerdo con la numeración de EU o Kabat.
18. Un anticuerpo aislado que se une a SIRPA humano, en el que el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50.
19. Un anticuerpo aislado que se une a SIRPA humano, donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde:
- a. la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50;
 - b. la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50;
 - c. la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50;
 - d. la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50;
 - e. la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50;
 - f. la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50;
 - g. la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50;
 - h. la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50; o
 - i. la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50.
20. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que el anticuerpo anti-SIRPA disminuye los niveles de superficie celular de SIRPA, disminuye los niveles intracelulares de SIRPA, disminuye los niveles celulares totales de SIRPA o cualquier combinación de los mismos.

21. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que el anticuerpo anti-SIRPA induce la degradación de SIRPA, induce la escisión de SIRPA, induce la internalización de SIRPA, induce el desprendimiento de SIRPA, regula negativamente la expresión de SIRPA o cualquier combinación de los mismos.
22. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en el que el anticuerpo reduce los niveles de SIRPA en la superficie celular *in vitro*.
23. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en el que el anticuerpo reduce los niveles de SIRPA en la superficie celular *in vivo*.
24. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que el anticuerpo regula negativamente la expresión de SIRPA en monocitos humanos.
25. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en el que el anticuerpo regula negativamente la expresión de SIRPA en macrófagos humanos.
26. El anticuerpo según la reivindicación 25, en el que el anticuerpo regula negativamente la expresión de SIRPA en macrófagos humanos en aproximadamente un 70-95%.
27. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en el que el anticuerpo tiene una afinidad (KD) por SIRPA v1 humano de menos de 6 nM, menos de 5 nM, menos de 4 nM, menos de 3 nM, menos de 2 nM o menos de 1 nM.
28. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en el que el anticuerpo tiene una afinidad (KD) por SIRPA v1 humano de aproximadamente 0,1 nM a 2 nM.
29. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en el que el anticuerpo tiene una afinidad por SIRPA v1 humano con una KD que es 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, al menos 9 veces o al menos 10 veces menor que la afinidad por SIRPA humano de un anticuerpo anti-SIRPA que comprende una variable de cadena pesada región que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5.
30. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en el que el anticuerpo reduce los niveles de superficie celular de SIRPA v1 *in vitro* con una concentración media máxima eficaz (CE50) de aproximadamente 0,05 nM a 2 nM medida por citometría de flujo.
31. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en el que el anticuerpo reduce los niveles de superficie celular de SIRPA *in vitro* con una concentración media máxima eficaz (CE50) de aproximadamente 0,05 a 0,20 nM para SIRPA v1 humano, de aproximadamente 0,05 a 0,10 nM. para SIRPA v2 humano, y / o de aproximadamente 0,05 a 1 nM para cyno SIRPA medido por citometría de flujo.
32. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en el que el anticuerpo se une a SIRPA humano, SIRPA v1 humano, SIRPA v2 humano, cyno SIRPA, SIRPA tití y SIRPβ3 humano.

33. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en el que el anticuerpo se une al dominio D3 de SIRPA v1 humano de SEQ ID NO: 1.
34. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en el que el anticuerpo se une a los residuos de aminoácidos R282, Q284 y G337 de SIRPA v1 humano de SEQ ID NO: 1.
35. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en el que el anticuerpo anti-SIRPA aumenta la fagocitosis de células tumorales en macrófagos, aumenta la fagocitosis de células tumorales en macrófagos M1, aumenta la fagocitosis de células tumorales en macrófagos M2, regula negativamente la expresión de CD14 en macrófagos, y / o cualquier combinación de los mismos.
36. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en el que el anticuerpo anti-SIRPA potencia la proliferación de células T.
37. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en el que el anticuerpo anti-SIRPA potencia la proliferación de células T sin bloquear la interacción de SIRP α y CD47.
38. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en el que el anticuerpo anti-SIRPA estimula la producción de ROS en monocitos y / o aumenta la expresión de IL-8 en monocitos.
39. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en el que el anticuerpo anti-SIRPA inhibe el crecimiento tumoral in vivo.
40. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en el que el anticuerpo anti-SIRPA reduce el número de células mieloides CD14 + en sangre periférica y / o aumenta el número de células mieloides CD14 + en un tumor.
41. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en el que el anticuerpo se une a SIRPA humano pero no bloquea sustancialmente la unión de CD47 a SIRPA.
42. El anticuerpo anti-SIRPA según cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en el que el anticuerpo reconoce un primer y un segundo antígeno, en el que el primer antígeno es SIRPA y el segundo antígeno es:
- (a) un antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica;
 - (b) un antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica seleccionado entre receptor de transferrina (TR), receptor de insulina (HIR), receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFR), proteínas 1 y 2 relacionadas con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LPR) -1 y 2) y receptor de toxina diftérica;
 - (c) un agente causante de enfermedad seleccionado de péptidos o proteínas causantes de enfermedad, ácidos nucleicos causantes de enfermedad, donde los ácidos nucleicos causantes de enfermedad son ARN antisentido de expansión repetida GGCCCC (G2C4), las proteínas causantes de enfermedad se seleccionan de amiloide beta, beta

amiloide oligomérico, placas beta amiloide, proteína precursora de amiloide o fragmentos de la misma, Tau, IAPP, alfa-sinucleína, TDP-43, proteína FUS, C9orf72 (marco de lectura abierto del cromosoma 9 72), proteína c9RAN, proteína prión, PrPSc, huntingtina, calcitonina, superóxido dismutasa, ataxina, ataxina 1, ataxina 2, ataxina 3, ataxina 7, ataxina 8, ataxina 10, cuerpo de Lewy, factor natriurético auricular, polipéptido amiloide de los islotes, insulina, apolipoproteína AI, amiloide A sérico, medina, prolactina, transtiretina, lisozima, microglobulina beta 2, gelsolina, queratoepitelina, cistatina, AL de cadena ligera de inmunoglobulina, proteína S-IBM, productos de traducción no ATG asociados a la repetición (RAN), péptidos de repetición de dipéptidos (DPR), glicina-alanina (GA) repetir péptidos, glicina-pro péptidos de repetición de línea (GP), péptidos de repetición de glicina-arginina (GR), péptidos de repetición de prolina-alanina (PA), ubiquitina y péptidos de repetición de prolina-arginina (PR); y

(d) ligandos y / o proteínas expresados en células inmunes, donde los ligandos y / o proteínas seleccionados de PD1 / PDL1, CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137 / 4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, LIGHT, BTLA, CD30, TIGIT, VISTA, KIR, GAL9, TIM1, TIM3, TIM4, A2AR, LAG3, DR-5, CD2, CD5, CD39, CD73 y fosfatidilserina; y una proteína, lípido, polisacárido o glicolípido expresado en una o más células tumorales.

43. Un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-42.

44. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 43.

45. Una célula huésped aislada que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 43 o el vector de la reivindicación 44.

46. Una célula huésped aislada que expresa el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-45.

47. Un método para producir un anticuerpo que se une a SIRPA humano, que comprende cultivar la célula de la reivindicación 45 o la reivindicación 46 para que se produzca el anticuerpo.

48. El método de la reivindicación 47, que comprende además recuperar el anticuerpo producido por la célula.

49. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.