

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Modificaciones Voluntarias)

1. Un anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a la integrina $\alpha v \beta 8$, en donde el anticuerpo o fragmento es al menos un anticuerpo o fragmento seleccionado del grupo que consiste en:

(a) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (CDR-L1) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 11; una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 12; una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 13; una CDR1 de cadena pesada (CDR-H1) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 8; una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 9; y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 10;

(b) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 17; una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 18; una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 19; una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 14; una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 15; y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 16.

(c) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región ligera variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por el inserto del plásmido depositado con la ATCC y que tiene el número de acceso PTA-124918, y una región pesada variable (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por el inserto del plásmido depositado con la ATCC que tiene el Número de Acceso PTA-124917;

(d) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 7, y una región VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 6;

(e) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región VL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEC ID NO: 62-66, y una región VH que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEC ID NO: 34-38;

(f) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región VL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEC ID NO: 47 y 92, y una región VH que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEC ID NO: 39 y 88-91;

(g) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región VL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende la SEC ID NO: 7 y 67-69, y una región VH que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende la SEC ID NO: 6 y 93;

(h) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región VL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de la SEC ID NO: 7, 47-69 y 92, y una región VH que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consta de la SEC ID NO: 6, 34-46, 88-91 y 93;

(i) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región de cadena ligera (LC) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 5, y una región de cadena pesada (HC) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 2;

(j) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región de LC que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 5, y una región de HC que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 3;

(k) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región de LC que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 123, y una región de HC que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 124 o 182;

(l) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región VL codificada por la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID NO: 186 y una región VH codificada por la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID NO: 190; y

(m) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región de LC codificada por la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID NO: 185 y una región de HC codificada por la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID NO: 189 o 191.

2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 1, que comprende una región VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 7, y una región VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 6.

3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de las Reivindicaciones 1 o 2, que comprende una región VL que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a la SEC ID NO: 7, y una región VH que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a la SEC ID NO: 6.

4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 1, que comprende una región de LC que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 5, y una región de HC que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 2 o 3.

5. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de las Reivindicaciones 1 o 4, que comprende una región de LC que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a la SEC ID NO: 5, y una región de LC que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a la SEC ID NO: 2 o 3.

6. Un anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a la integrina $\alpha v \beta 8$, en donde el anticuerpo o fragmento comprende una región VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de la SEC ID NO: 6, 34-46, 88-91 y 93, y/o una región VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad de secuencia

con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de la SEC ID NO: 7, 47-69 y 92.

7. Un anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a la integrina $\alpha\beta 8$, en donde el anticuerpo o fragmento comprende:

(i) un anticuerpo de HC que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad de secuencia con la SEC ID NO: 2 o 3; y/o

(ii) un anticuerpo LC que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad de secuencia con la SEC ID NO: 5.

8. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la integrina $\alpha\beta 8$, que comprende una LC que consta de la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 5 y una HC que consta de la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 2 o 3.

9. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la integrina $\alpha\beta 8$, que comprende: una región VL de anticuerpo que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la región VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 7; y

una región VH de anticuerpo que comprende la CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la región VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 6.

10. El anticuerpo aislado según la Reivindicación 9, que comprende una región constante de la cadena pesada del anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 181 o 184 y una región constante de cadena ligera de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 83.

11. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la integrina $\alpha\beta 8$, que comprende:

(a) una región VL de anticuerpo que comprende la primera, segunda y tercera CDR de la región VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 7;

una región VH de anticuerpo que comprende la primera, segunda y tercera CDR de la región VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 6;

una región constante de cadena ligera (CL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 83; y

una región constante de la cadena pesada (CH) del anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 181 o 184;

(b) una región VL de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a la SEC ID NO: 7; y una región VH de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 95% a la SEC ID NO: 6; o

(c) una región LC de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a la SEC ID NO: 5, y un anticuerpo de HC que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a la SEC ID NO: 2 o 3.

12. Un anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a la integrina $\alpha\beta 8$, que comprende un anticuerpo VH que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por el inserto depositado en la ATCC y que tiene el número de acceso PTA-124917, y un anticuerpo VL que comprende una secuencia de aminoácido codificada por el inserto depositado en la ATCC y que tiene el Número de Acceso PTA-124918.

13. Un anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a la integrina $\alpha\beta 8$, en donde el anticuerpo o fragmento tiene al menos una de las siguientes propiedades:

(a) una afinidad de unión, expresada como KD, por la integrina $\alpha\beta 8$ humana que es menor que la KD por el anticuerpo murino ADWA11, ej., menos de 536 pM aproximadamente;

(b) una KD para la integrina $\alpha\beta 8$ humana que es menor o igual a aproximadamente 100 pM;

(c) una KD para la integrina $\alpha\beta 8$ de ratón que es menor que la KD para el anticuerpo murino ADWA11, ej., menos de aproximadamente 489 pM;

- (d) una KD para la integrina $\alpha\beta8$ de ratón que es menor de aproximadamente 100 pM;
- (e) una KD para la integrina $\alpha\beta8$ de mono *cynomolgus* que es menor que la KD para el anticuerpo murino ADWA11, ej., menos de aproximadamente 507 pM;
- (f) una KD para la integrina $\alpha\beta8$ de mono *cynomolgus* que es menor o igual a aproximadamente 100 pM;
- (g) una KD para la integrina $\alpha\beta8$ de rata que es aproximadamente 160 pM;
- (h) afinidad aproximadamente equivalente para al menos dos, tres o la totalidad de la integrina $\alpha\beta8$ de humano, *cynomolgus*, ratón y rata, ej., con una KD que es menor que 100 pM aproximadamente, según se determina usando un ensayo de afinidad Biacore;
- (i) una CI50 para inhibir la transactivación de TGF β que es de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 300 pM;
- (j) una CE30 para células U251 de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 400 pM;
- (k) una EC50 para células C8-S de aproximadamente 110 pM a aproximadamente 180 pM; y
- (l) al menos un parámetro farmacocinético (PK) humano predicho seleccionado a partir de:
 - i. un aclaramiento del compartimento central (CL) de aproximadamente 0.12 ml/h/kg;
 - ii. un aclaramiento de distribución intercompartimental (CLF) de aproximadamente 0.51 ml/h/kg;
 - iii. un volumen de distribución para el compartimento central (V1) de aproximadamente 36 ml/kg;
 - iv. un volumen de distribución para el compartimento periférico (V2) de aproximadamente 33 ml/kg;
 - v. una semivida terminal ($t_{1/2}$) de aproximadamente 15 a 17 días; y
 - vi. sin unión detectable a receptores Fc γ humanos o C1q.

14. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una región Fc de IgG1 humana que

comprende una o más sustituciones seleccionadas de las posiciones L234, L235 y G237 (ej., una o más de L234A, L235A y G237A), numeradas según la numeración Eu de Kabat.

15. El anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano, un anticuerpo murino, un anticuerpo quimérico o un anticuerpo de camélido.

16. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el isotipo de la cadena pesada del anticuerpo se selecciona a partir de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 o cualquier variante de los mismos; y/o en donde la región constante de la cadena ligera se elige entre kappa o lambda.

17. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el isotipo de la cadena pesada del anticuerpo es IgG1 y/o en donde la región constante de la cadena ligera es una cadena ligera kappa.

18. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que compite por la unión a la integrina $\alpha\beta 8$ con un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de la reivindicación 4.

19. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. La composición farmacéutica de la Reivindicación 19, que comprende i) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada de anticuerpo codificada por la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 2 y una cadena ligera de anticuerpo codificada por la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 5, ii) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada de anticuerpo codificada por la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 3 y una cadena

ligera de anticuerpo codificada por la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 5, o iii)
ambas.

21. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18.

22. El ácido nucleico aislado de la Reivindicación 21, en donde el ácido nucleico aislado codifica la región VH, la región VL, o ambas, del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, y en donde dicho ácido nucleico comprende: la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID NO: 190, la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID NO: 186, o ambas.

23. El ácido nucleico aislado de la Reivindicación 21, en donde el ácido nucleico aislado codifica la región constante de cadena pesada, la región constante de cadena ligera, o ambas, del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, y en donde el ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID NO: 192 o 193; la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID NO: 194; o ambas.

24. El ácido nucleico aislado de la Reivindicación 21, en donde el ácido nucleico aislado codifica la HC, LC, o ambas, del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, y en donde dicho ácido nucleico comprende: la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID NO: 189 o 190; la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID NO185; o ambas.

25. El ácido nucleico aislado de la Reivindicación 21, en donde el nucleico aislado comprende la secuencia de ácido nucleico del inserto del plásmido depositado con la ATCC y que tiene el número de acceso PTA-124917, la secuencia de ácido nucleico del inserto del plásmido depositado con la ATCC y que tiene el Número de Acceso PTA-124918, o ambos.

26. El ácido nucleico aislado de la Reivindicación 21, en donde el ácido nucleico aislado comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 80%, 85%, 87% 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98% o 100% de identidad de secuencia con la SEC ID NO: 189 o la SEC

ID NO: 191; una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 80%, 85%, 87% 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98% o 100% de identidad de secuencia con la SEC ID NO: 185; o ambas.

27. Un vector que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 26.

28. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 26 o el vector de la Reivindicación 27.

29. La célula huésped de la Reivindicación 27, en donde la célula huésped es una célula de mamífero seleccionada del grupo que consiste en una célula CHO, una célula COS, una célula HEK-293, una célula NS0, una célula PER.C6® o una célula Sp2. 0.

30. Un método para preparar un anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende cultivar la célula huésped de la Reivindicación 28, en condiciones en donde el anticuerpo o fragmento es expresado por la célula huésped y que aísla el anticuerpo o fragmento.

31. Un método para detectar la integrina $\alpha\text{v}\beta 8$ en una muestra, tejido o célula usando el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de las Reivindicaciones 1 a 18, que comprende poner en contacto la muestra, tejido o célula con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, y detectar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- Se eliminan las Reivindicaciones 31 a 36 y 38 a 47;
- la nueva Reivindicación 31 corresponde a la antigua Reivindicación 37.