

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2021/0002954

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPO ANTI- $\alpha\text{v}\beta 8$ Y COMPOSICIÓN QUE LO COMPRENDE”

Solicitante: PFIZER INC., THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

Nuestra Ref.: P2021/000015

RESPUESTA AL OFICIO No. 9297, NOTIFICADO EL 31 DE MAYO DE 2023
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho dentro del plazo legal de prórroga previsto en el Artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 16 de septiembre de 2021 como modificaciones voluntarias. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se introdujo la nueva Reivindicación 1, la cual encuentra soporte en la página 20 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 2, 8 a 10, 12 a 26 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 1, 4, 10, 14 a 17, 19 a 25 y 27 a 31, pero limitadas al alcance de la nueva Reivindicación 1;
- en la nueva Reivindicación 2 se eliminaron los literales b) a m);
- las nuevas Reivindicaciones 3 a 7 reclaman los literales b), c), d), l) y m), respectivamente de la antigua Reivindicación 1;
- se eliminaron las Reivindicaciones 2, 3, 5 a 9, 11 a 13, 18 y 26;

- en las nuevas Reivindicaciones 8 a 10 se introdujo la expresión “*en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno*”;
- en la nueva Reivindicación 10 se eliminaron las expresiones “*una o más*” y “*ej., una o más de L234A, L235A y G237A*”;
- se introdujo la nueva Reivindicación 11, la cual encuentra soporte en el alcance de la materia reclamada en la Reivindicación 14 original;
- en la nueva Reivindicación 17 se introdujeron la expresión “*la secuencia de aminoácidos*” y el término “*aislado*”;
- en las nuevas Reivindicaciones 18 a 20 se introdujeron los términos “*regiones*” y “*secuencias*”;
- en la Reivindicación 21 se reemplazó el término “*ambos*” por la expresión “*ambas secuencias*”;
- en la nueva Reivindicación 22 se introdujo la expresión “*de expresión*”;
- en la nueva Reivindicación 23 se introdujo el término “*asilado*”;
- en la nueva Reivindicación 26 se introdujo el término “*in vitro*”;
- se ajustaron la numeración y las dependencias de acuerdo con los cambios realizados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, estas corresponden a una drástica limitación de la materia inicialmente reivindicada.

2. a- El Despacho señala que se debe presentar una copia del certificado de depósito de material biológico relacionado con los números de acceso PTA-124917 y PTA-124918 que se reclaman en las reivindicaciones.

b- En respuesta, adjunto al presente memorial una copia del certificado de depósito de material biológico, atendiendo la solicitud del Despacho, por lo que considero completamente superada la objeción relacionada.

3. a- El Despacho señala que el título de la solicitud hace referencia a usos, materia que no es patentable, por lo cual sugiere modificarlo por:

“ANTICUERPO ANTI- $\alpha\text{v}\beta\text{8}$ Y COMPOSICIÓN QUE LO COMPRENDE”.

b- Al respecto, se ha modificado el título aceptando completamente la gentil sugerencia del Despacho, por lo que considero completamente superada la objeción relacionada.

4. a- El Despacho considera que la Reivindicación 31 reclama materia no patentable. Particularmente, dicha reivindicación hace referencia a un método para detectar la integrina $\alpha\beta8$ en una muestra, tejido o célula, excluido de protección vía patente.

b- En respuesta, señalo respetuosamente que el preámbulo de la nueva Reivindicación 26 (correspondiente a la antigua Reivindicación 31) se modificó para limitar el método previamente reclamado a reclamar ahora un método *in vitro* para detectar la integrina $\alpha\beta8$, lo cual deja por fuera cualquier posibilidad de abarcar métodos aplicados en humanos o animales.

En vista de la limitación incluida, es claro para cualquier persona medianamente versada en la materia que la materia reclamada hace referencia a un procedimiento realizado en laboratorio y no a un método de diagnóstico no patentable.

Por lo anterior, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto no contiene reivindicaciones relacionadas con materia no patentable, y considero superada la objeción elevada.

5. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación con el Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1, 6 a 9 y 11 a 13 no son claras ni concisas porque son reivindicaciones independientes que reclaman el mismo producto;
- las Reivindicaciones 3, 5, 11, 6, 7 y 26 no son claras ni tienen sustento en el Capítulo Descriptivo, porque se refieren a variantes de secuencias de aminoácidos que son “*al menos 95% idénticas con las SEQ ID NO: 7, 6, 5, 2, 3*”, o utilizan expresiones como “*al menos 80 85%, 87% 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98% o 100% de identidad*”, es decir, reclaman porcentajes de identidad sin definir los aminoácidos que son modificados, abarcando un sinnúmero de opciones posibles;
- la Reivindicación 13 no es clara porque caracteriza el anticuerpo reclamado por resultados alcanzar (ítems (a) a (l)), y no por sus características técnicas estructurales esenciales, lo que no permite definir el alcance de la invención. Lo mismo ocurre con la Reivindicación 18;

- la Reivindicación 13 no es clara porque se refiere a un anticuerpo ADWA11, denominación que es arbitraria y que no permite establecer una comparación con el arte previo;
- las Reivindicaciones 1 y 13 no son claras porque la expresión “*al menos*” no es limitativa, lo que no permite establecer el alcance de la invención;
- la Reivindicación 14 no es clara porque la expresión “*una o más*” no es limitativa, lo que no permite determinar el alcance de la invención;
- las Reivindicaciones 20 y 22 a 26 no son claras porque presenta errores en la redacción, por lo que no se entiende la expresión “*ambas*” o “*ambos*” a que características hace referencia;
- la Reivindicación 29 no es clara porque se refiere a la célula huésped de la Reivindicación 27, sin embargo, dicha reivindicación reclama un vector.

b- i) En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 2, 3, 5 a 9, 11 a 13, 18 y 26, las expresiones “*una o más*” y “*al menos*”, y la referencia a los porcentajes de identidad a lo largo del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones.

ii) Ahora bien, en relación con la objeción respecto a la concisión del Capítulo Reivindicatorio al contener más de una reivindicación independiente, señalo respetuosamente que la nueva Reivindicación 2 (correspondiente a la Reivindicación 1 original) se ha desglosado en 6 reivindicaciones dependientes (las nuevas Reivindicaciones 2 a 7). En consecuencia, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene una única reivindicación independiente que reclama un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a $\alpha\beta 8$.

No obstante, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho puesto que, no existe requerimiento legal que obligue al Solicitante a incluir una única reivindicación independiente. Al respecto, señalo que el Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad (Guía de la SIC) indican que es posible encontrar más de una reivindicación independiente en una categoría o en distintas categorías en la misma solicitud¹, por lo que no existe una declaración legal

¹ Manual Andino de Patentes, OMPI, Comunidad Andina, 2022, Sección 4.5.1

que obligue al Solicitante a incluir solo una reivindicación independiente o cierto número de reivindicaciones independientes.

En este punto, resulta pertinente llamar la atención sobre lo mencionado en el MAP respecto a la concisión de las reivindicaciones. Específicamente, el MAP establece que la finalidad del requisito de concisión es *“evitar una excesiva complejidad para el examinador a la hora de analizar las reivindicaciones y evitar que terceros no puedan ver claramente cuál es el alcance de las reivindicaciones por el excesivo número y complejidad de estas”*². Adicionalmente, el Manual Andino de Patentes menciona que *“puede haber dos o más reivindicaciones independientes de la misma categoría si la invención no se puede proteger de una forma más apropiada (concisa). (...) Hay que tener en cuenta que el alcance de la protección de dos reivindicaciones independientes de la misma categoría puede ser diferente, aunque parezcan similares”*³.

De hecho, llamo la atención sobre lo establecido en la Guía de la SIC, en el sentido de que una *“solicitud **puede contener más de una** reivindicación independiente, de producto o de proceso”*⁴ (énfasis fuera del texto). En este sentido, la materia reclamada en las 7 reivindicaciones independientes está completamente definida por sus características técnicas estructurales, por lo que dichas reivindicaciones son autosuficientes, y corresponden al mismo concepto inventivo desarrollado. En consecuencia, el Solicitante tiene derecho a reclamar protección para todo el concepto inventivo, sin importar el número de reivindicaciones independientes.

iii) Por otra parte, en relación con la objeción respecto a la claridad de las nuevas Reivindicaciones 16 y 18 a 21 (correspondientes a las antiguas Reivindicaciones 20 y 22 a 26), señalo respetuosamente que se modificó la nueva Reivindicación 16 para especificar que la expresión *“ambas i) y ii)”* de la opción iii) incluye tanto la opción i) como la opción ii) de la composición reclamada.

Asimismo, se modificaron las nuevas Reivindicaciones 18 a 21 para especificar que la expresión *“ambas regiones”* se refiere a que el ácido nucleico aislado codifica solo alguna de las regiones reivindicadas o también codifica las dos regiones reivindicadas. De igual manera, la expresión *“ambas secuencias”* se refiere a que el ácido nucleico aislado

² Manual Andino de Patentes, OMPI, Comunidad Andina, 2022, Sección 4.6.13

³ Manual Andino de Patentes. ISBN-9978-43-855-6. Sección 4.6.10, tercer párrafo.

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio. Delegatura para la Propiedad Industrial. Dirección de Nuevas Creaciones. 2014. Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.6.4.1

comprende solo alguna de las secuencias reivindicadas o también comprende las dos secuencias reivindicadas.

iv) En vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en sus conocimientos del campo técnico y la información contenida en el Capítulo Descriptivo, sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

6. a- El Despacho afirma que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla. Toda vez que, el Capítulo Descriptivo no presenta un desarrollo concreto ni explícito de variantes que tengan “*al menos 80% 85%, 87% 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98% o 100% de identidad*” con las SEQ ID NO: (i) 6, 34-46, 88-91, 93, (ii) 7, 47-69 y 92 y (iii) 189, 191 o 185. Asimismo, tampoco se presentan variantes que correspondan con “*al menos 95%*” de identidad con las SEQ ID NO: 7, 6, 5, 2, 3.

b- Al respecto, señalo nuevamente que la referencia a los porcentajes de identidad fue eliminada completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo que considero superada la objeción del Despacho y es claro que el Capítulo Descriptivo cumple con lo establecido en los Artículos 28 y 29 de la Decisión 486.

7. a- El Despacho señala que las figuras no incluyen la numeración ni la traducción al idioma castellano, o están incompletas.

b- En respuesta, presento adjunto al presente memorial las figuras corregidas atendiendo la solicitud del Despacho, por lo que considero completamente superada la objeción relacionada.

8. a- El Despacho afirma que las Reivindicaciones 13 y 18 carecen de novedad a la luz de la patente WO2014/165524 (D1).

En particular, el Despacho compara las características esenciales del anticuerpo divulgado en D1 y el reivindicado en la presente solicitud, y concluye que ese documento divulga un anticuerpo que se une específicamente a la integrina $\alpha\beta8$ (Resumen, Fig. 2), por lo que

anticipa la materia de la Reivindicación 13. Asimismo, el Despacho señala que la Reivindicación 18 tampoco cumple con el requisito de novedad, pero no explica las razones técnicas que soportan esta conclusión.

b- En respuesta, llamo nuevamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. En particular, con el único fin de facilitar el trámite, se eliminaron las Reivindicaciones 13 y 18, por lo cual considero superada la objeción relacionada con la novedad de dichas reivindicaciones.

9. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 1 a 12, 14 a 17 y 19 a 30 carecen de nivel inventivo a la luz de D1 y WO2018/064478 (D2).

El Despacho considera a D1 como el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, ya que divulga un anticuerpo que se une a la integrina $\alpha\text{v}\beta 8$ humana e inhibe la adhesión del péptido asociado a la latencia (LAP) a $\alpha\text{v}\beta 8$ (Pág. 26, Ej. 1, Pág. 35, Reiv. 1), el anticuerpo comprende las HCDR1 de SEQ ID NO: 30, la HCDR2 de SEQ ID NO: 31, la HCDR3 de SEQ ID NO: 32, la LCDR1 de SEQ ID NO: 51, la LCDR2 de SEQ ID NO: 52, y la LCDR3 de SEQ ID NO: 53 (Págs. 30 y 31, Tabla 1).

La diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en D1 consiste en las secuencias de las 6 CDRs, concretamente las CDRs de región variable de cadena ligera: SEQ ID NO: 11, 12, 13 y las CDRs de región variable de cadena pesada: SEQ ID NO: 8, 9 y 10 que acá se reclaman. Sin embargo, no hay efecto técnico asociado a la diferencia porque D1 ya enseña un anticuerpo ADWA11 potente en la inhibición de la activación de $\text{TGF}\beta$ con un IC_{50} menor a 5 nM (Pág. 26, Ej. 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: “¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?”.

Sin embargo, D2 ya divulga metodologías para la construcción y caracterización de anticuerpos anti- $\alpha\text{v}\beta 8$ (Pág. 77, Ej. 1, Pág. 78, Ej. 2). Además, este documento ya se refiere al potencial de anticuerpos anti- $\alpha\text{v}\beta 8$ en inmunoterapia y divulga modelos para evaluar dicho potencial en cáncer de pulmón y en melanoma (Pág. 81, Ej. 4, Pág. 83, Ej. 5).

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir metodologías para la construcción y caracterización de anticuerpos anti- $\alpha\text{v}\beta 8$ de D2 en el D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, las Reivindicaciones dependientes 2 a 12, 14 a 17, 19 a 30 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

b- En respuesta, considero relevante señalar en primer lugar que luego de las modificaciones y drásticas limitaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, la presente invención está dirigida a 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 de unión a antígeno comprende: una región VL de anticuerpo que comprende la 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.

Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, coincido con la conclusión del Despacho en relación con la diferencia estructural del anticuerpo reclamado en la presente invención y aquel divulgado en D1: es decir las VH y VL que comprenden seis secuencias que definen la región determinante de la complementariedad (CDR). Sin embargo, pareciera que el Despacho considera que tal diferencia es irrelevante en tanto considera que las secuencias de CDR pueden derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de D1 en combinación con D2. Difiero completamente de la conclusión desafortunada del Despacho. De hecho, dar por cierta la afirmación del Despacho implicaría que en adelante no se podrían proteger anticuerpos distintos a los ya conocidos y no divulgados previamente, pues las modificaciones en las CDR están sugeridas de manera general en un texto que proporciona metodologías para la construcción y caracterización de anticuerpos resultando en que únicamente los anticuerpos que presentan efectos distintos o mejorados comparados son patentables.

El estándar aplicado por el Despacho en el presente caso no tiene fundamento ni en la Decisión 486 ni mucho menos en el Manual Andino de Patentes (MAP), ni en la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, los cuales en desarrollo de lo establecido en la norma han aclarado que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁵. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no

⁵ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”⁶ (énfasis fuera del texto).

Así, aunque D1 podría proporcionar una motivación general a producir anticuerpos anti- $\alpha\beta\delta$ y D2 metodologías generales de síntesis, la estructura específica de los anticuerpos reclamados en la Reivindicación 1 no se sugiere específicamente en dicho documento, ni siquiera en combinación con las metodologías generales descritas en D2. Es decir, (i) se requirieron más que pasos adicionales para llegar a las secuencias reclamadas a partir de las enseñanzas de D1, que enseña anticuerpos que ni siquiera son estructuralmente similares a los reclamados, y (ii) el conjunto de enseñanzas que proporcionan D1 y D2 no llevan de forma inmediata a las secuencias reclamadas. Solamente teniendo en cuenta los criterios antes descritos, el nivel inventivo debería reconocerse, en tanto las secuencias reclamadas claramente corresponden a una estructura inesperada con base en D1 y D2.

De insistir en su posición, le solicito amablemente al Despacho detalle las enseñanzas específicas de D1 y D2 que motivarían inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a las secuencias reclamadas, pues, de otra forma, el Despacho está aplicando enseñanzas generales para sustentar una falta de nivel inventivo que no tiene soporte técnico ni legal.

Ahora bien, como elemento adicional, vale la pena resaltar que contrario a lo concluido por el Despacho, los anticuerpos reivindicados sí poseen efectos técnicos inesperados no descritos por D1 y D2. Por ejemplo, la presente solicitud demuestra que la monoterapia con ADWA11 2.4 en dos modelos tumorales separados (EMT6 y CT26) aumentó sustancialmente la abundancia de células T que expresan CD8 y Granzima B citotóxica, que es un marcador de la supresión de la eliminación del tumor mediada por células T (véase, Figura 15; Ejemplo 26 y Figura 31A). De su parte, D2 demuestra que no hubo un aumento significativo de células CD8 en un modelo de tumor debido al tratamiento con anticuerpo C6D4 (Ejemplo 13, Figura 54C), y tanto D1 como D2 son silenciosos sobre el efecto de los anticuerpos anti- $\alpha\beta\delta$ en las células T que expresan Granzima B.

⁶ Superintendencia de industria y comercio de Colombia, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.2

Adicionalmente, el tratamiento con ADWA11 2.4 en combinación con un anticuerpo anti-PD1 en un modelo de tumor murino MC38 demostró un efecto antitumoral sinérgico inesperado y una tasa de supervivencia prolongada (véase, Ejemplo 26, Figura 31B). De su parte, D1 y D2 no enseñan o sugieren nada respecto al uso de anticuerpos anti- $\alpha\text{v}\beta 8$ en combinación con inhibidores de puntos de control inmunológico para tratar el cáncer.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado, se puede concluir que a la luz de lo estipulado por el MAP y la Guía de la SIC, no solo no existe ninguna enseñanza particular en el arte previo citado que motive **obvia e inequívocamente** a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la materia reclamada, sino que dicha persona no habría podido predecir razonablemente los efectos técnicos específicos derivados de los anticuerpos reclamados, por lo que su nivel inventivo debe ser reconocido. De hecho, dicha persona necesitaría recurrir a una extensa experimentación adicional para desarrollar las secuencias reclamadas y para probar los efectos que éstas tienen.

10. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Despacho en su primer examen de fondo han sido resueltas. Por consiguiente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y, por lo tanto, solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Figuras Modificadas;
- Certificado de depósito de material biológico.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

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 de unión a antígeno comprende:

una región ligera variable (VL) de anticuerpo que comprende la región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (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 pesada variable VH de anticuerpo que comprende la región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 y CDR-H3 de la región VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 6.

2. El anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende:

una 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 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.

3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno 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.

4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno 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.

5. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno 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.
6. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno 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.
7. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región de cadena ligera (LC) codificada por la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID NO: 185 y una región de cadena pesada (HC) codificada por la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID NO: 189 o 191.
8. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno 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.
9. El anticuerpo aislado de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de 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.
10. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región Fc de IgG1 humana que comprende sustituciones seleccionadas de las posiciones L234, L235 y G237, numeradas según la numeración Eu de Kabat.
11. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 10, en donde las sustituciones son L234A, L235A o G237A, numeradas según la numeración Eu de Kabat.
12. El anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano, un anticuerpo murino, un anticuerpo quimérico o un anticuerpo de camélido.

13. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, 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.
14. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, 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.
15. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. La composición farmacéutica de la Reivindicación 15, 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 i) y ii).
17. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica la secuencia de aminoácidos del anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14.
18. El ácido nucleico aislado de la Reivindicación 17, en donde el ácido nucleico aislado codifica la región VH, la región VL, o ambas regiones, 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 secuencias.
19. El ácido nucleico aislado de la Reivindicación 17, en donde el ácido nucleico aislado codifica la región constante de cadena pesada, la región constante de cadena ligera, o ambas regiones, 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 secuencias.
20. El ácido nucleico aislado de la Reivindicación 17, en donde el ácido nucleico aislado codifica la HC, LC, o ambas regiones, 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 191; la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID NO185; o ambas secuencias.

21. El ácido nucleico aislado de la Reivindicación 17, 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 ambas secuencias.

22. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 21.

23. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico aislado de cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 21 o el vector de la Reivindicación 22.

24. La célula huésped de la Reivindicación 23, 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.

25. Un método para preparar un anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende cultivar la célula huésped de la Reivindicación 23, en condiciones en donde el anticuerpo o fragmento es expresado por la célula huésped y que aísla el anticuerpo o fragmento.

26. Un método *in vitro* para detectar la integrina $\alpha\beta 8$ en una muestra, tejido o célula usando el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de las Reivindicaciones 1 a 14, 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.

FIG. 1A
CADENA PESADA

IMGT: 1 11 21 31 41 51
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYMMSWVRQA PGKLEWVAN IKQDGEKYY
mADW11: EVQLQSGAE LVRPGAFLV SCKASGFNIK DYMMNWVLQR PEQGLEWIGW IDPDNGNTIY
huADW11-2.4: EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DYMMNWVRQA PGKLEWVGW IDPDQGNNTIY

IMGT: 61 71 81 91 101 111
VDSVKGRFTI SRDNKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAR
mADW11: DPKFQKASI TADTSSNTAY LQLSSITSED TAVYYCARRL LMDYWGGGTS VTVSS
huADW11-2.4: EPKFQGRFTI SADTSKNSAY LQMNSLRAED TAVYYCARRL LMDYWGGGTL VTVSS

FIG. 1B
CADENA LIVIANA

IMGT: 1 11 21 31 41 51
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSI ----S-YLNW YQKPKGKAPK LLIYAASSLQ
mADW11: DIVMTQAAPS VPVTPGESVS ISCRSTKSL HFNNGNTYLFW FLQRPQGSPQ RLIYYMSNLA
huADW11-2.4: DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSTKSL HFNNGNTYLFW YQKPKGKAPK RLIYYMSSLA

IMGT: 61 71 81 91 101 111
SGVPSRFGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCQQSYSTP
mADW11: SGVPDRFGS GSGTDFTLRI SRVEAEDVG YVCMQSLEYF FTFGTGKLE IK
huADW11-2.4: SGVPSRFGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCQQSLEYF FTFGGKVE IK

IMGT:

Secuencias IMGT

IGHV3-07 para Cadena Pesada y

IGKV1-39 para Cadena Liviana

mADW11:

HIBRIDOMA ADWA11 DE RATÓN

huADW11-2.4:

ADWA11 2.4 HUMANIZADO

FIG. 2

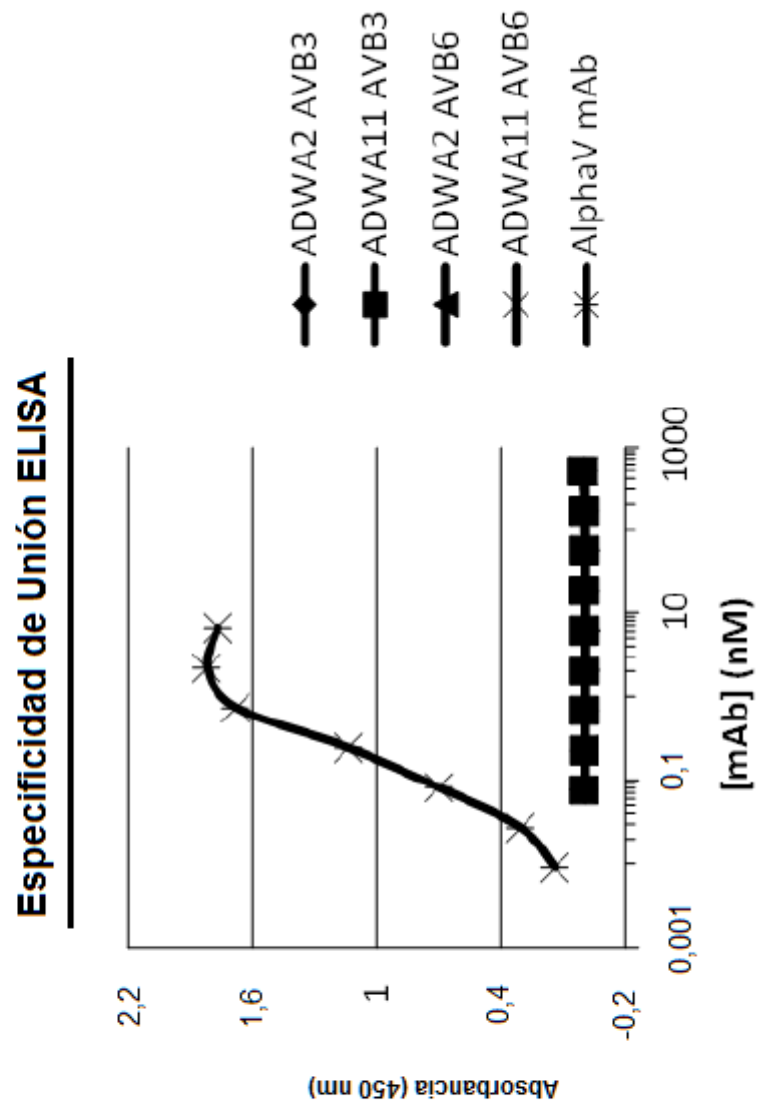


FIG. 3A

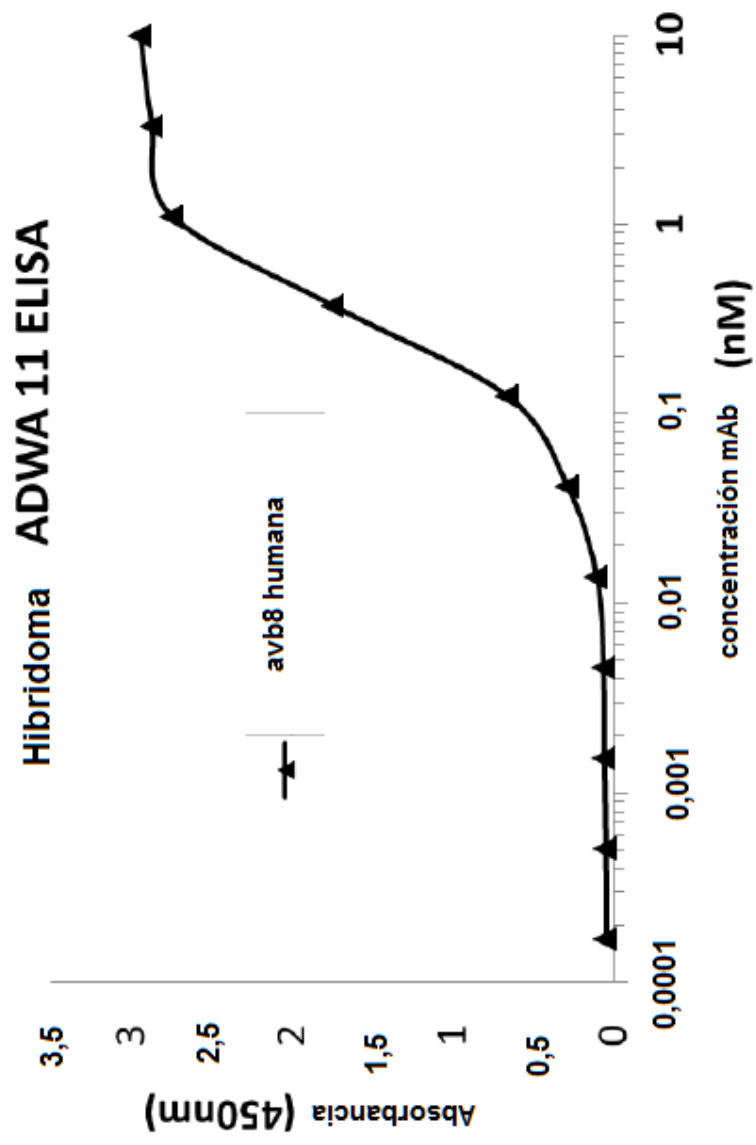


FIG. 3B

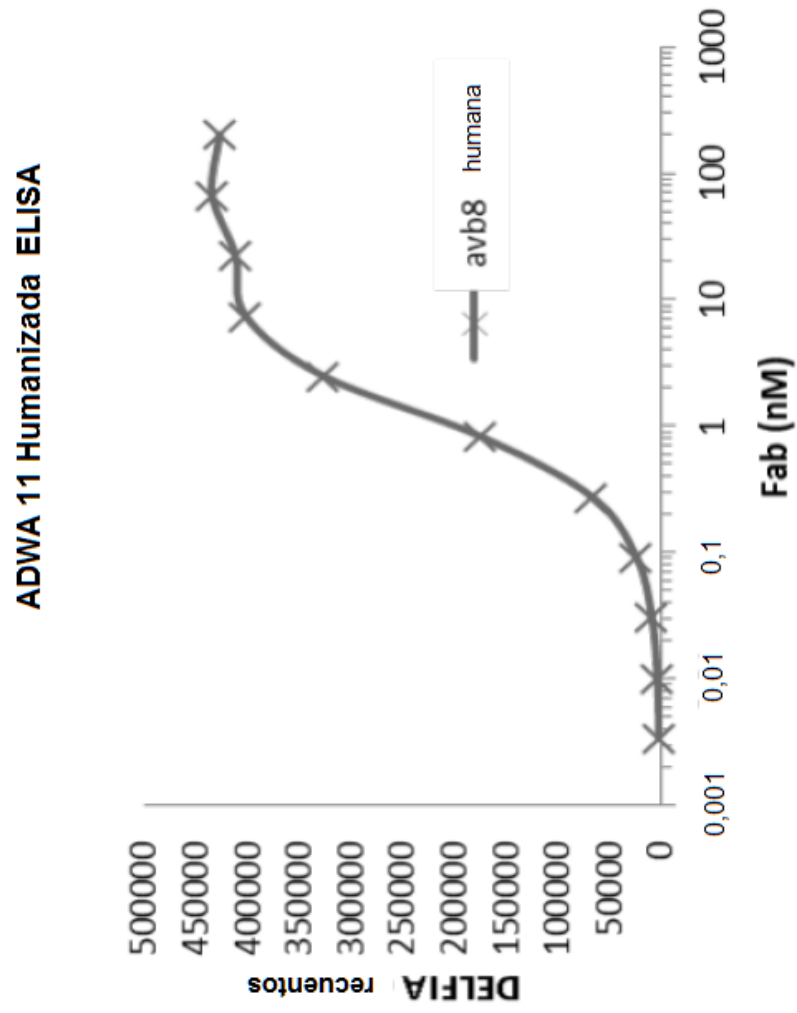


FIG. 4A

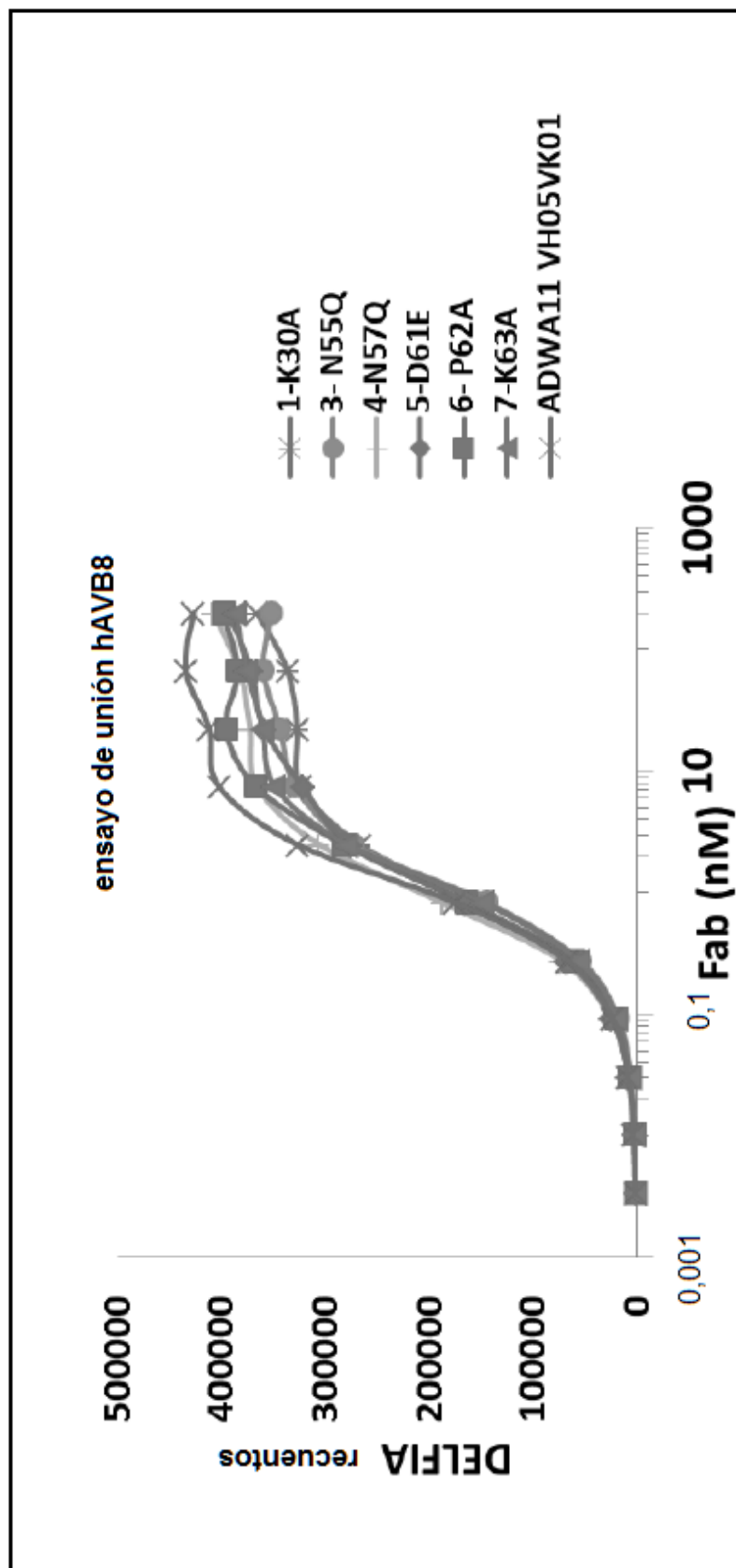


FIG. 4B

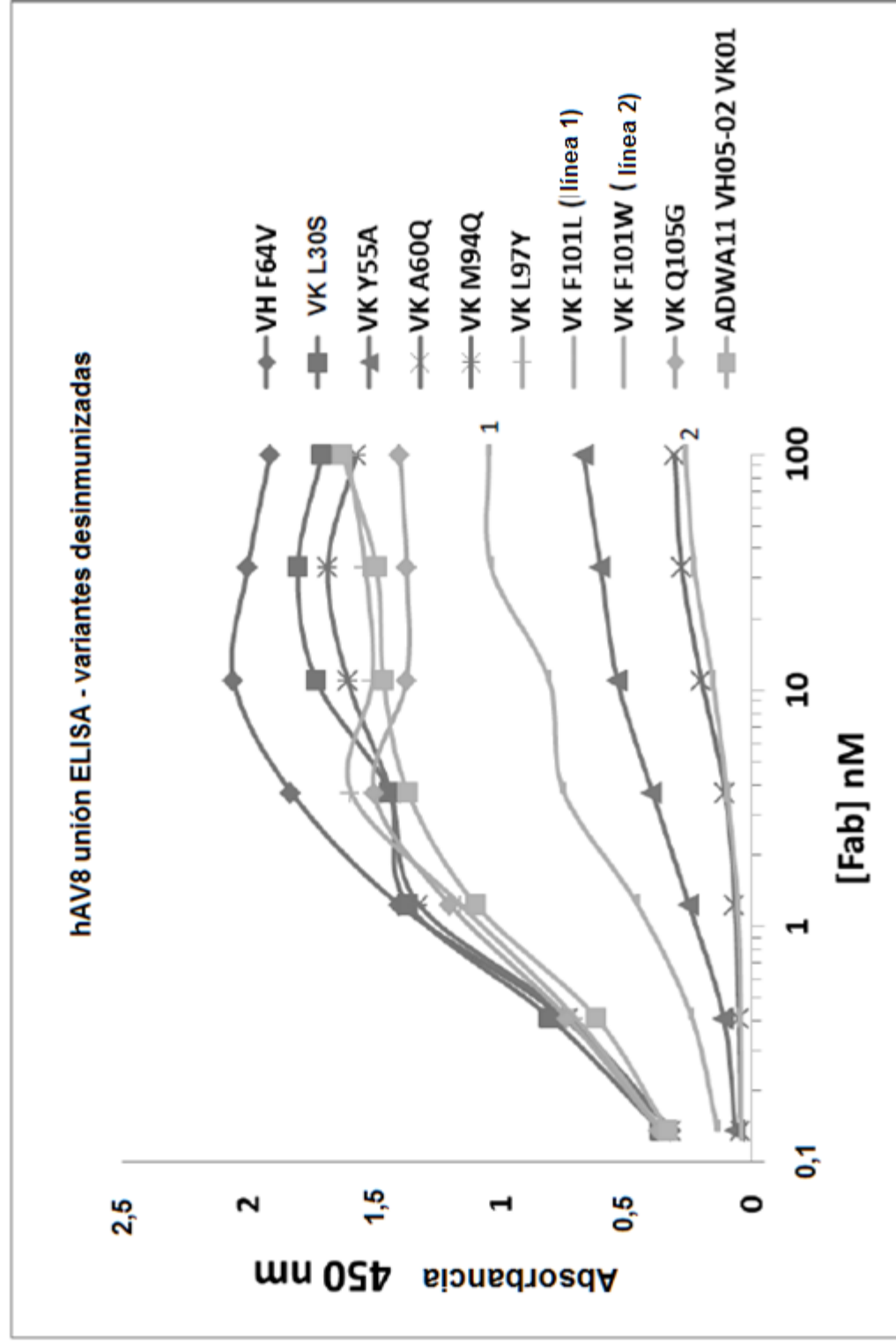


FIG. 4C

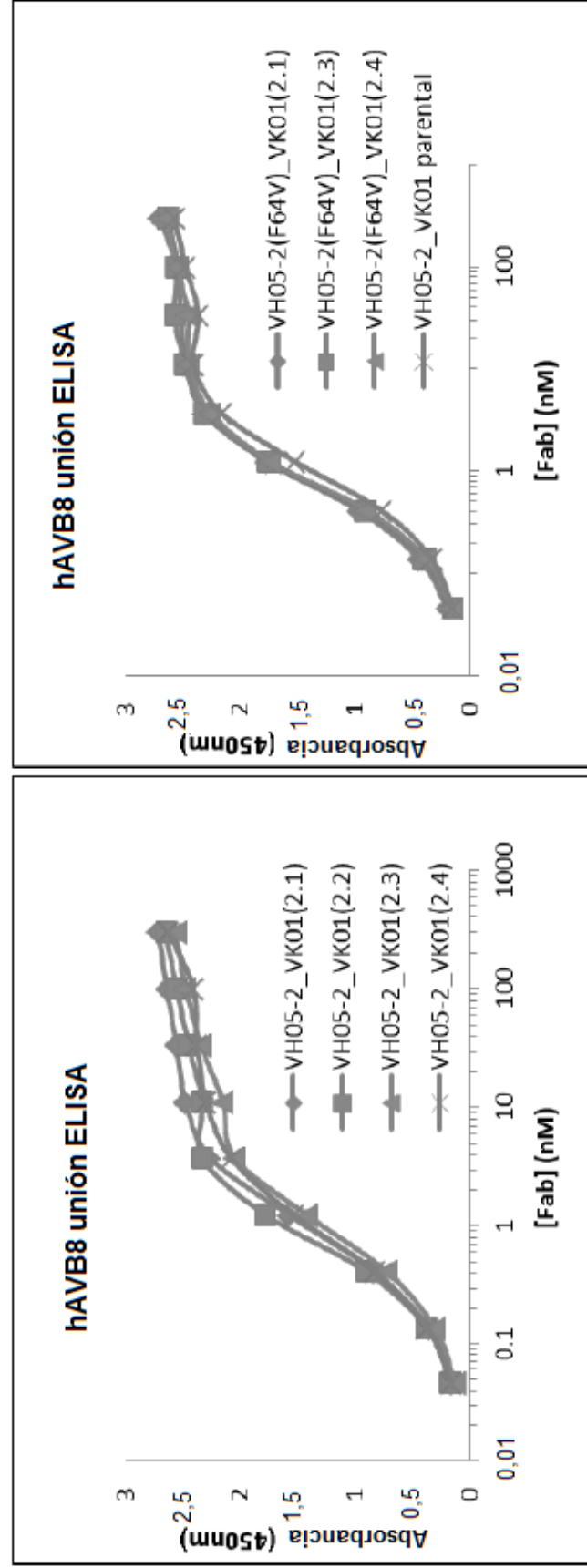


FIG. 5

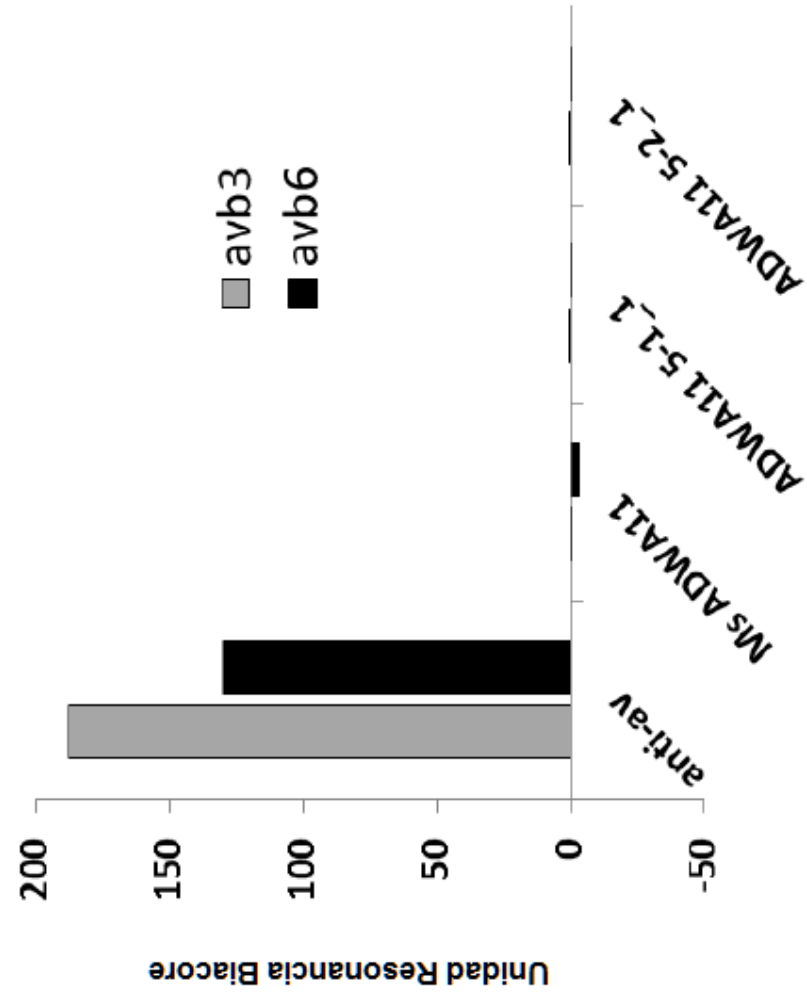


FIG. 6A

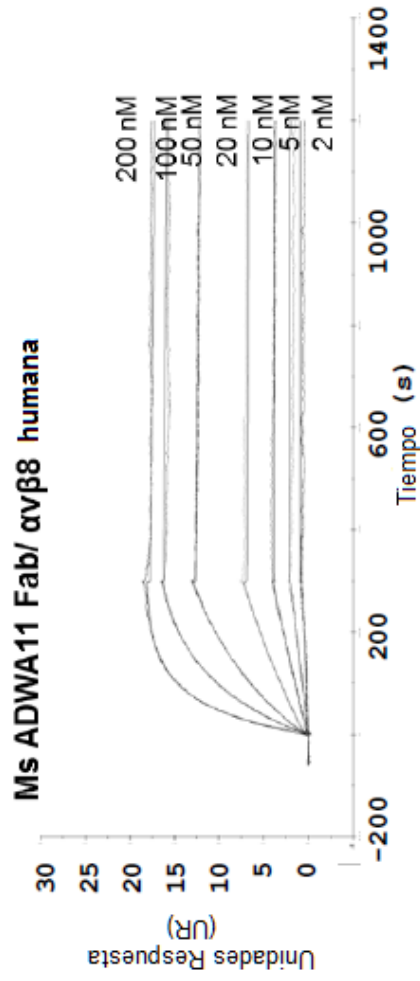


FIG. 6B

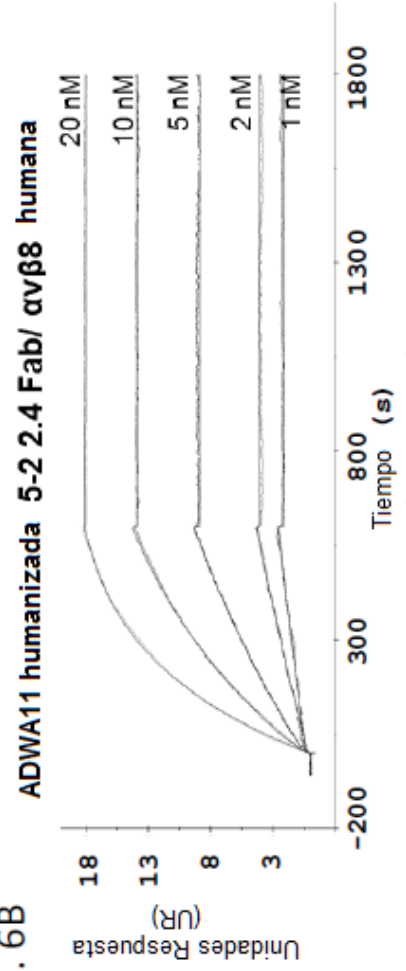


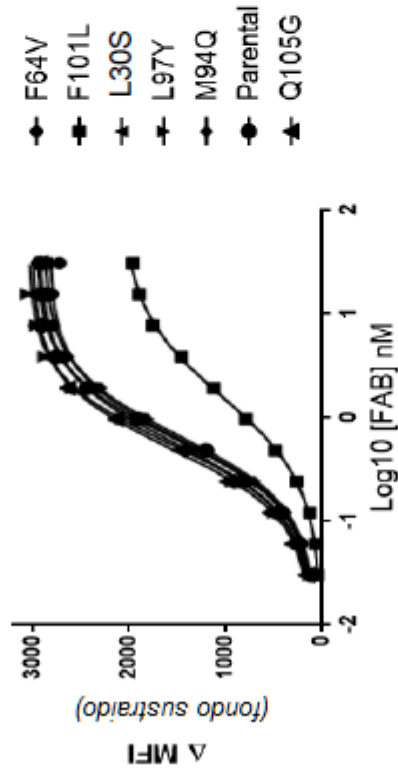
FIG. 6C

Fab	especie	ka (M ⁻¹ s ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	KD (M)
Ms ADWA11	humana	9,22E + 04	4,86E - 5	5,36E - 10
	cyno	9,81E + 04	4,97E - 5	5,07E - 10
	ratón	1,03E + 05	5,03E - 5	4,89E - 10
ADWA11 5-2 2.4	humana	1,64E + 05	=3E - 5	=2E - 10
	cyno	1,72E + 05	=2E - 5	=2E - 10
	ratón	2,57E + 05	1,82E - 05	=2E - 10
		3,44E + 05	=2E - 5	=2E - 10

datos unión Biacore, n = 3

FIG. 7A

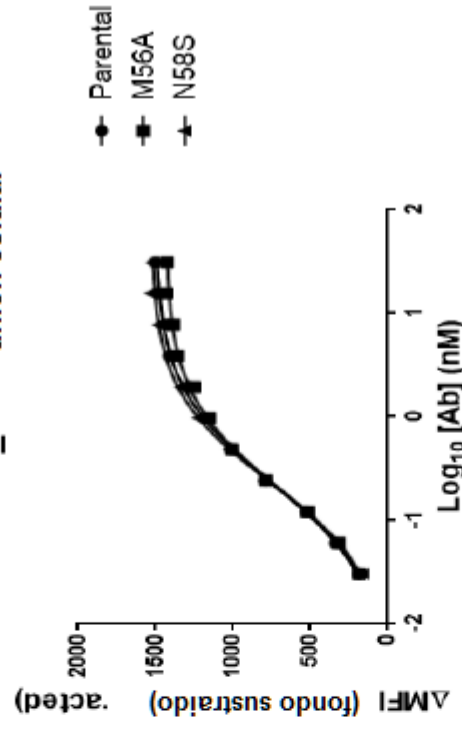
ADWA11_ FAB_U251 unión celular



	EC50
F64V	0,5875
F101L	1,558
L30S	0,5445
L97Y	0,5444
M94Q	0,6414
Parental	0,6129
Q105G	0,486

FIG. 7B

ADWA11FAB_U251 unión celular



	EC50
Parental	0,2242
M56A	0,2046
N58S	0,229

FIG. 7C

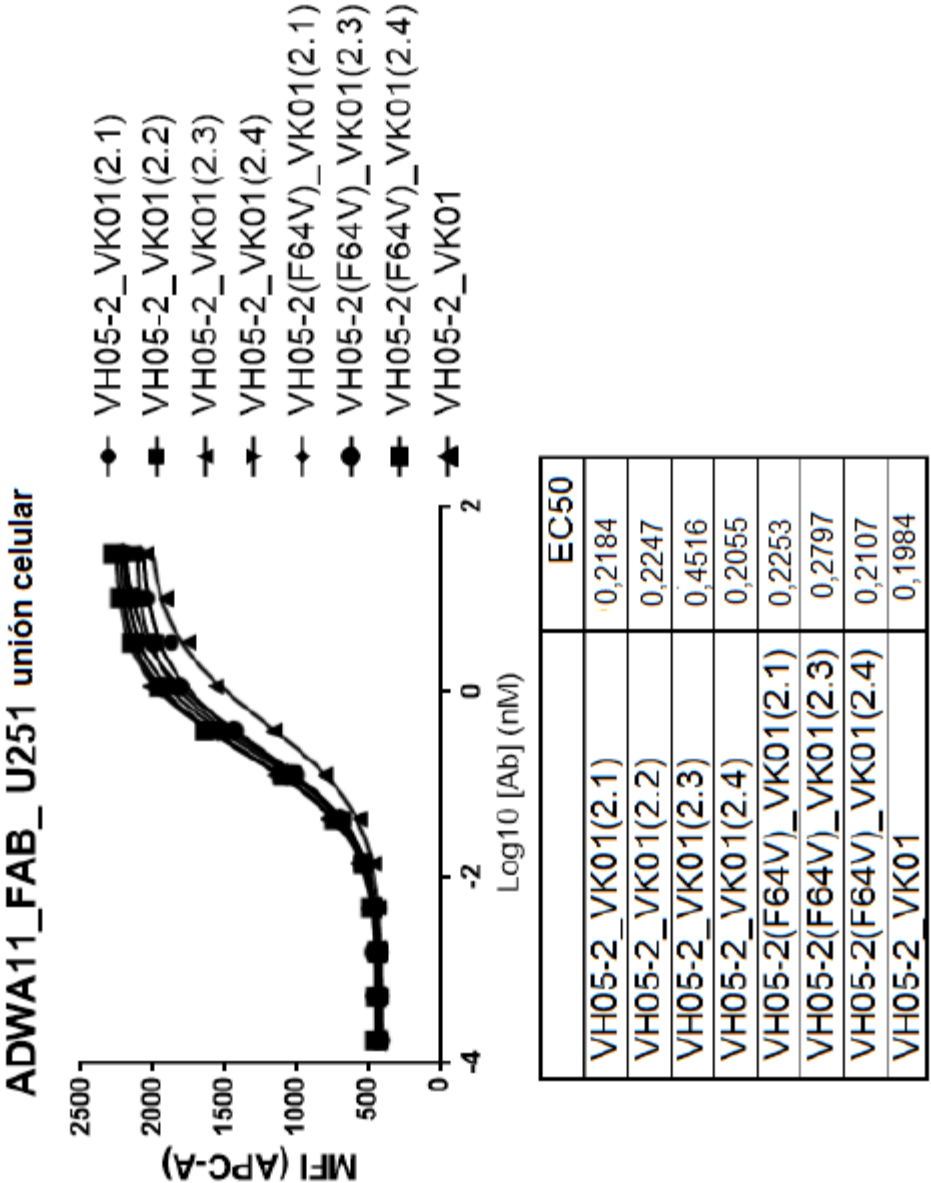


FIG. 8

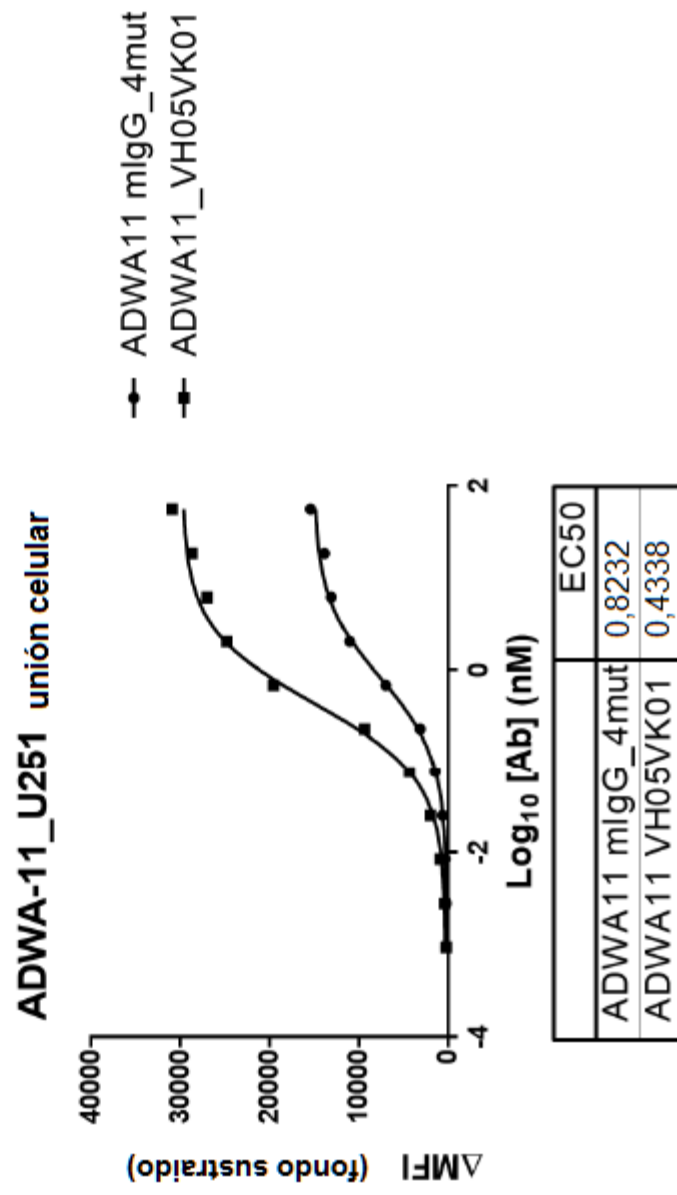


FIG. 9A

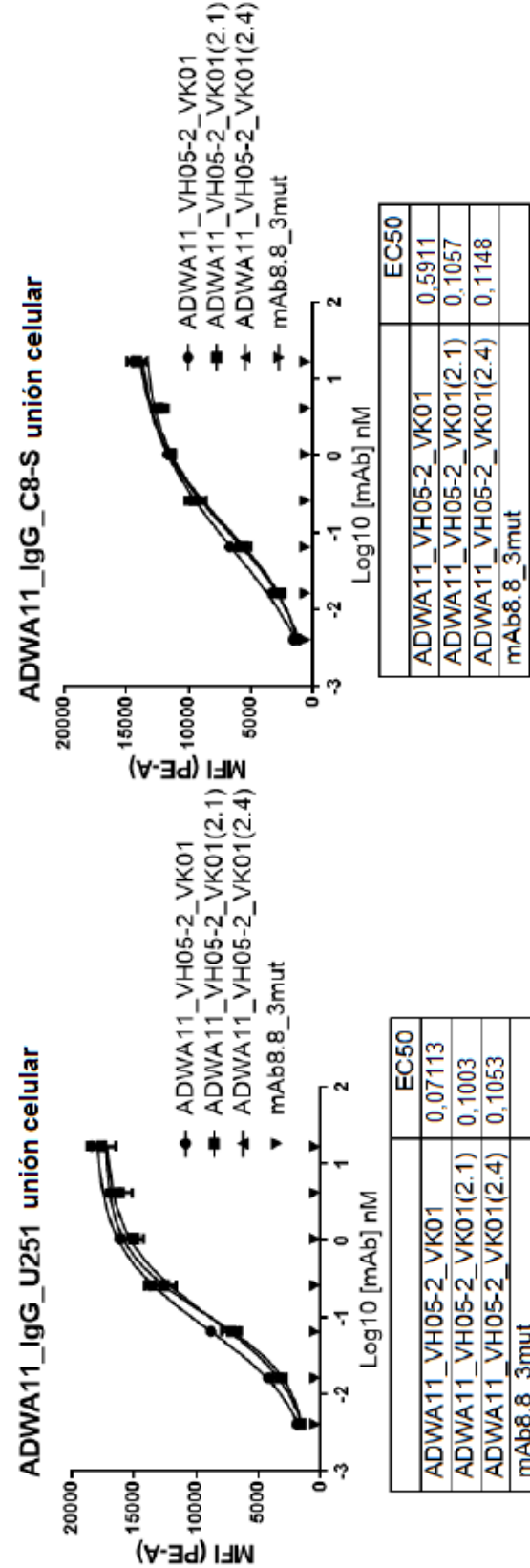


FIG. 9B

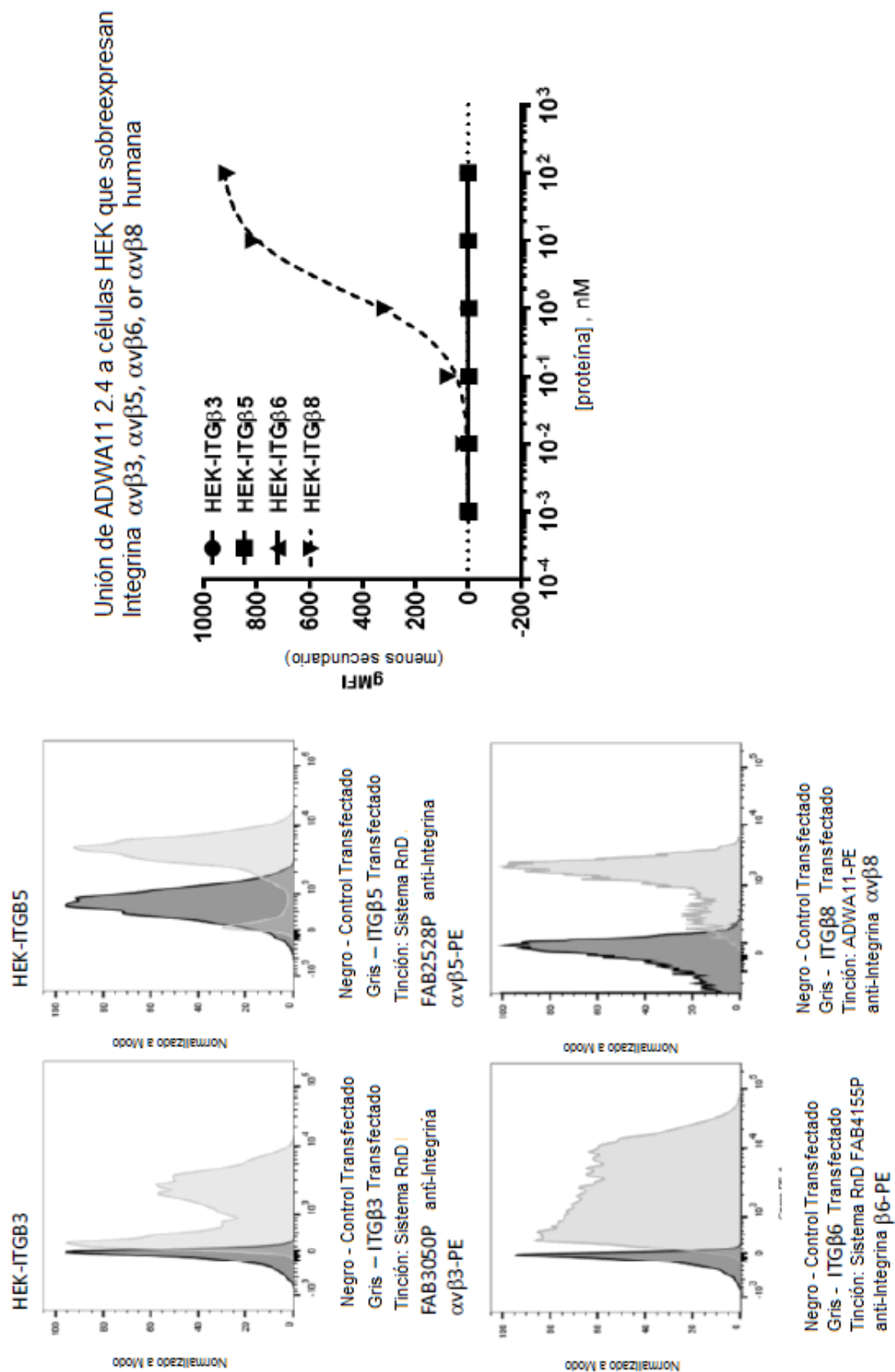


FIG. 10A

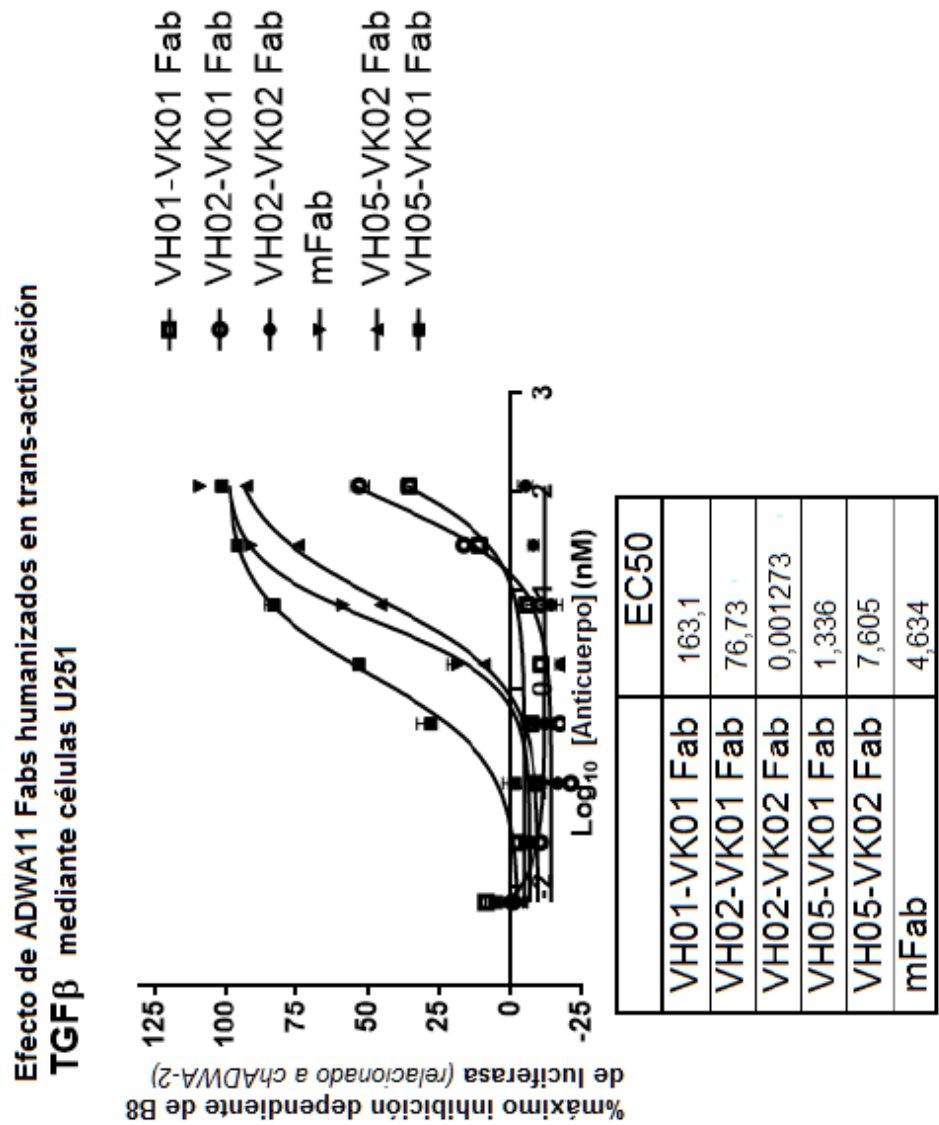
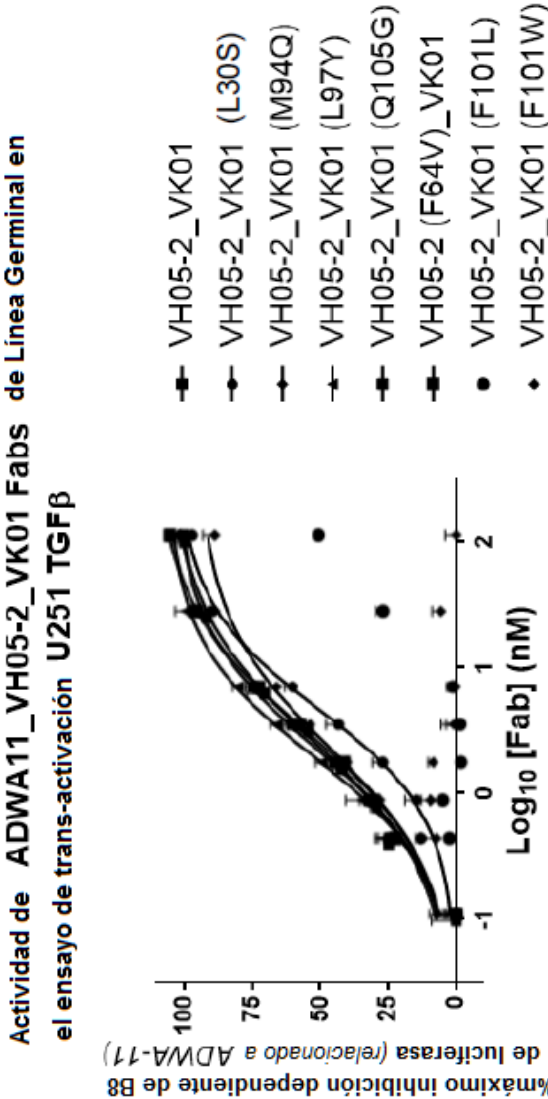


FIG. 10B



	IC50
VH05-2_VK01	2,588
VH05-2_VK01 (L30S)	4,708
VH05-2_VK01 (M94Q)	2,363
VH05-2_VK01 (L97Y)	1,98
VH05-2_VK01 (Q105G)	2,292
VH05-2 (F64V)_VK01	3,099
VH05-2_VK01 (F101L)	26,85

FIG. 10C

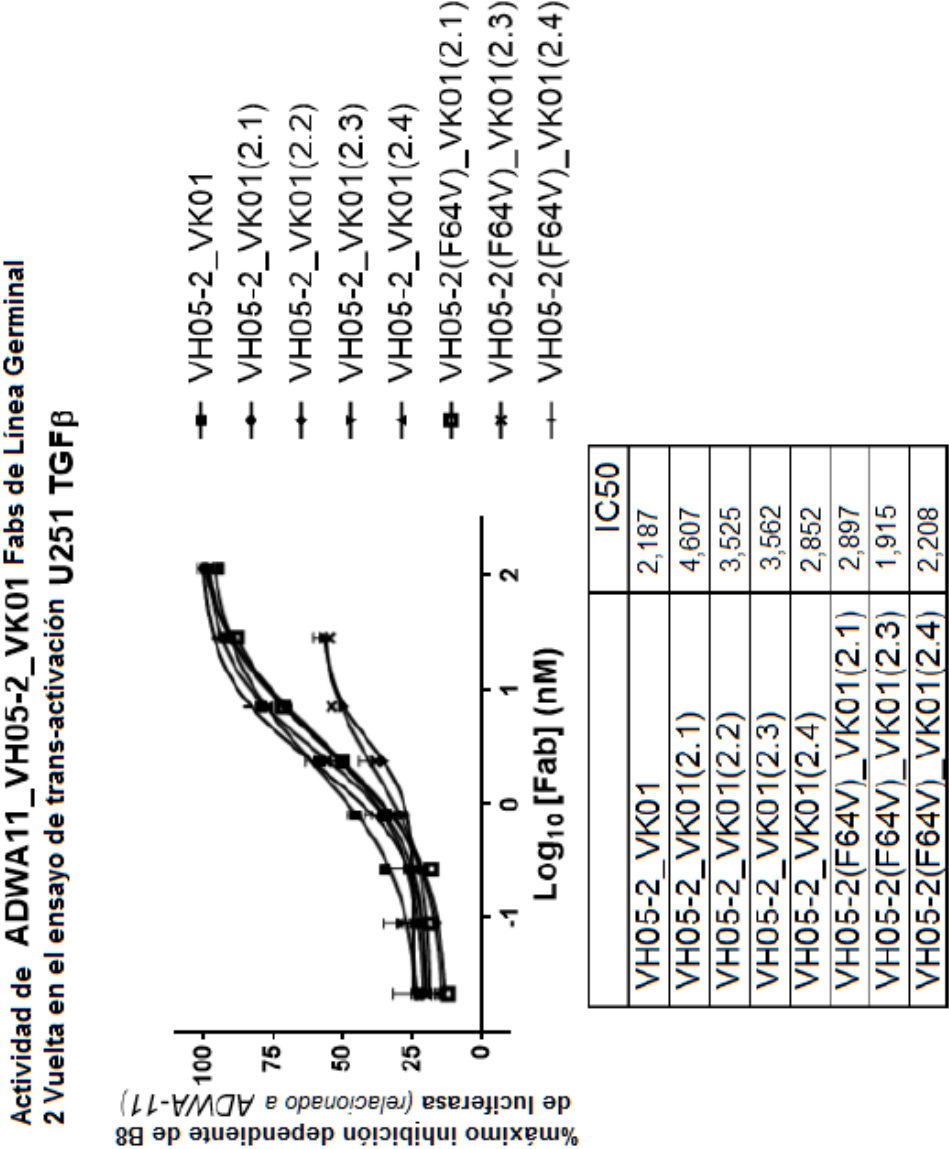


FIG. 10D

Actividad de ADWA11_VH05-2_VK01 Fabs de Línea Germinal
en el ensayo de trans-activación U251 TGFβ

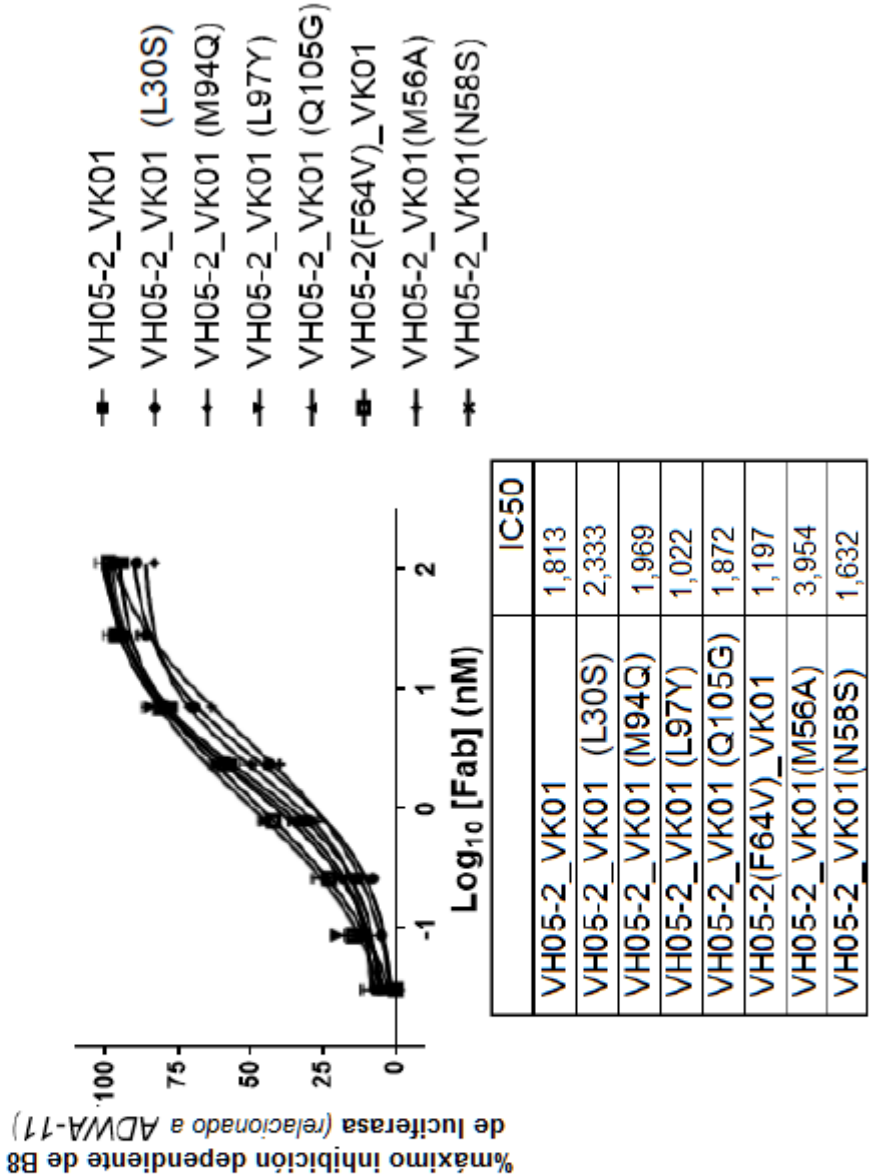


FIG. 10E

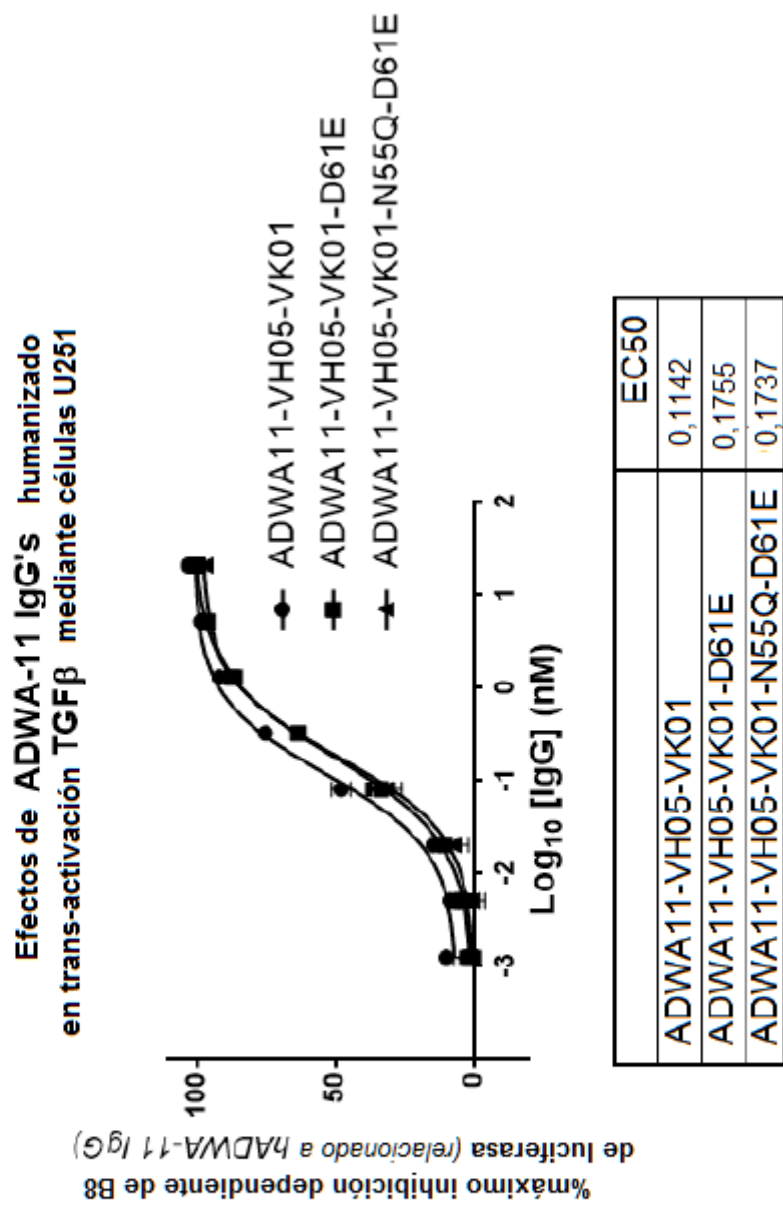


FIG. 10F

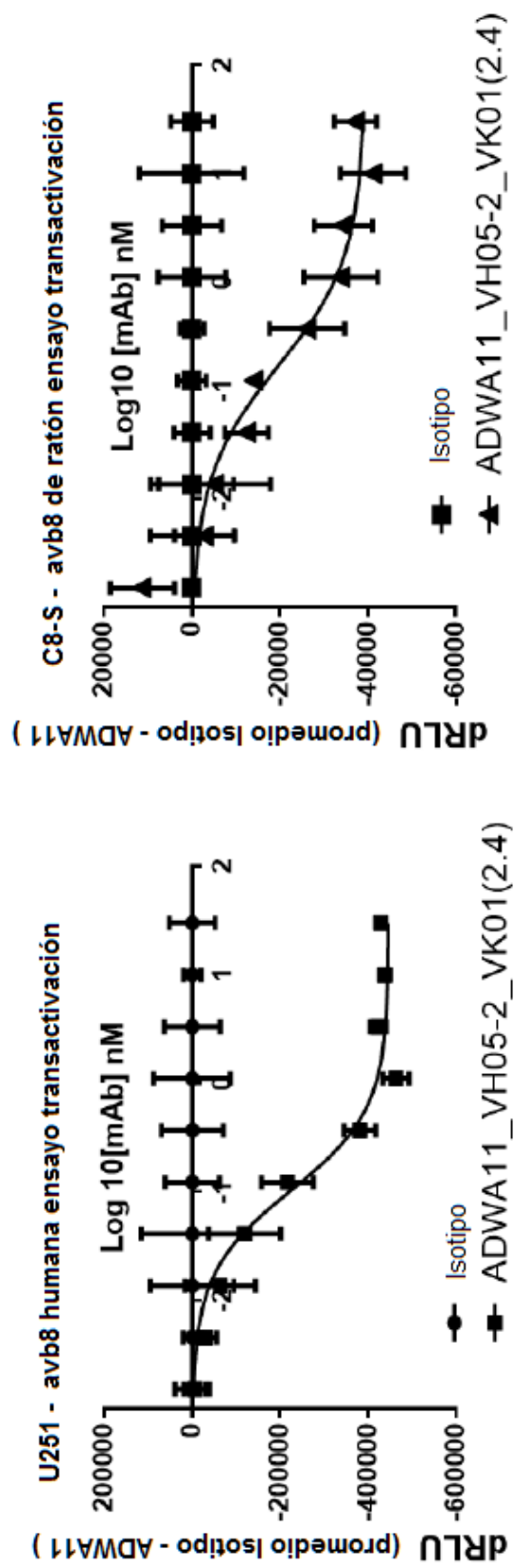


FIG. 11

Porcentaje Antigenicidad Dividida por Donante (Porcentaje Estimulación encima de Fondo $\geq 0,5\%$, SEM = 2)

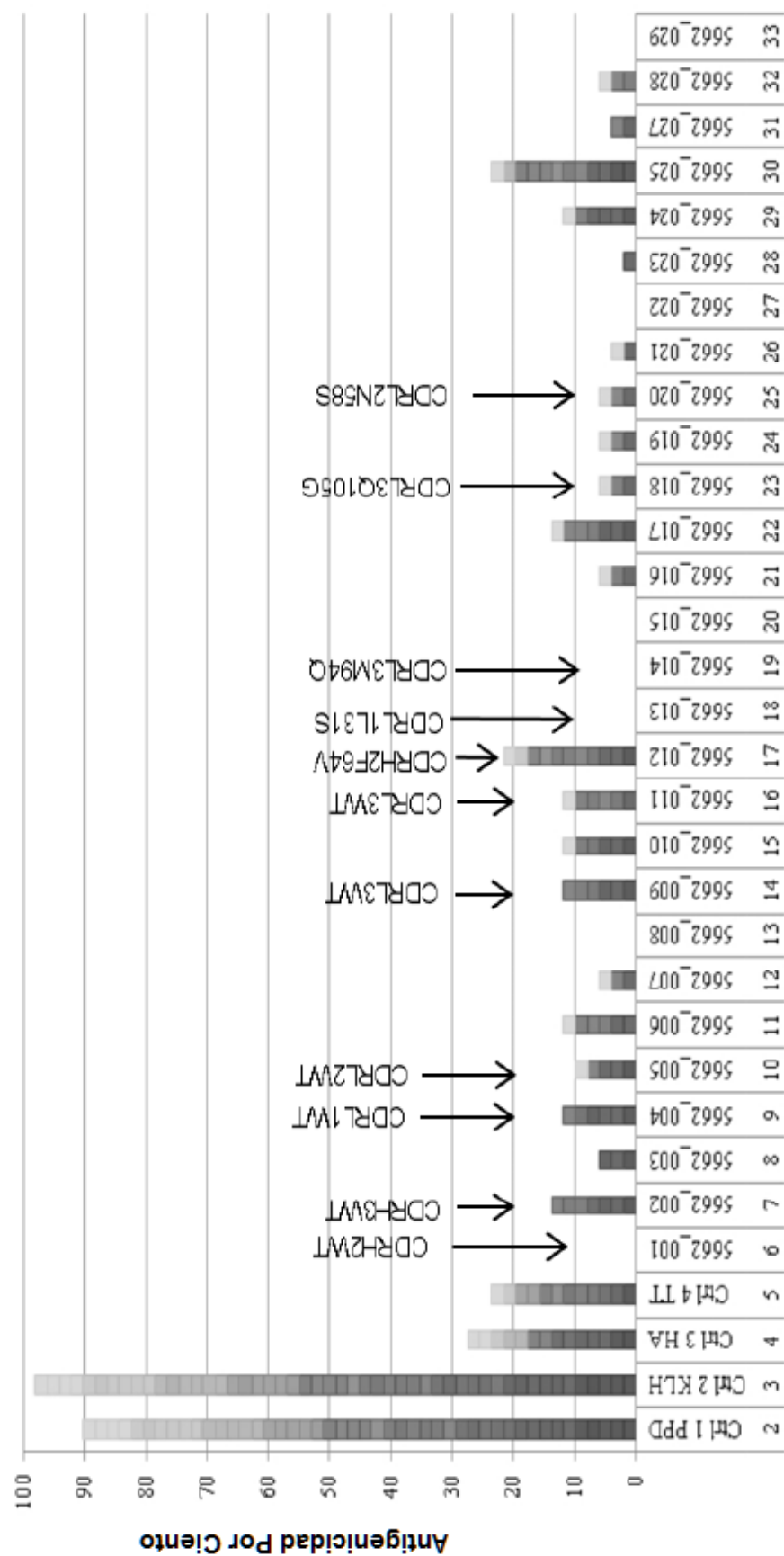


FIG. 12A

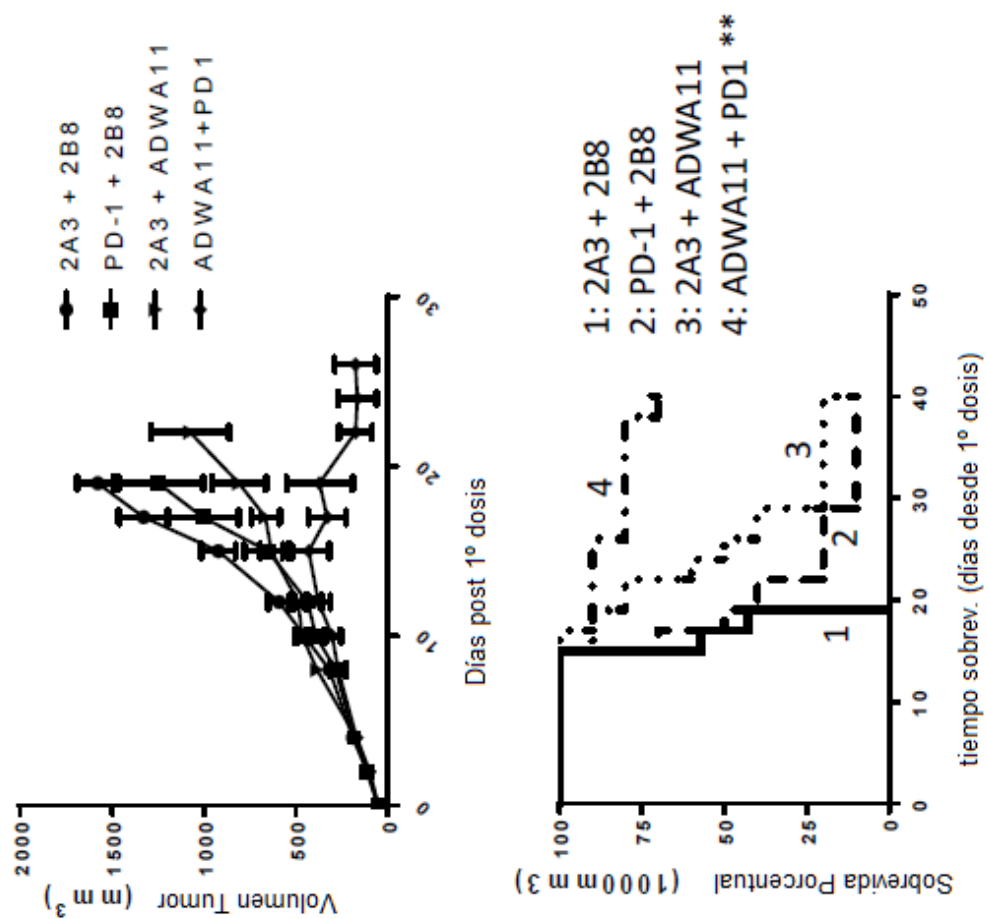
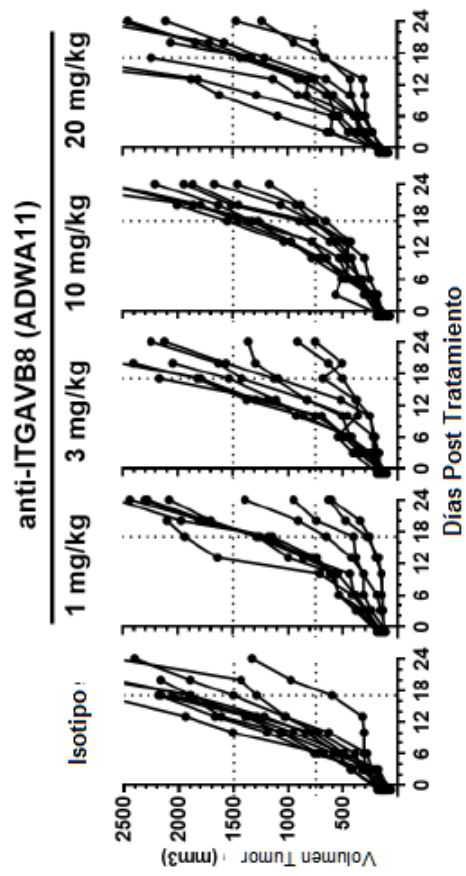


FIG. 12B

Curvas Crecimiento Tumor EMT6 para Ratones Tratados con Isotipo y Anti-ADWA11



Curvas Crecimiento Tumor EMT6 para Ratones Tratados con Isotipo, ADWA11, Anti-PD-1 (RMP1-14) y Combinación

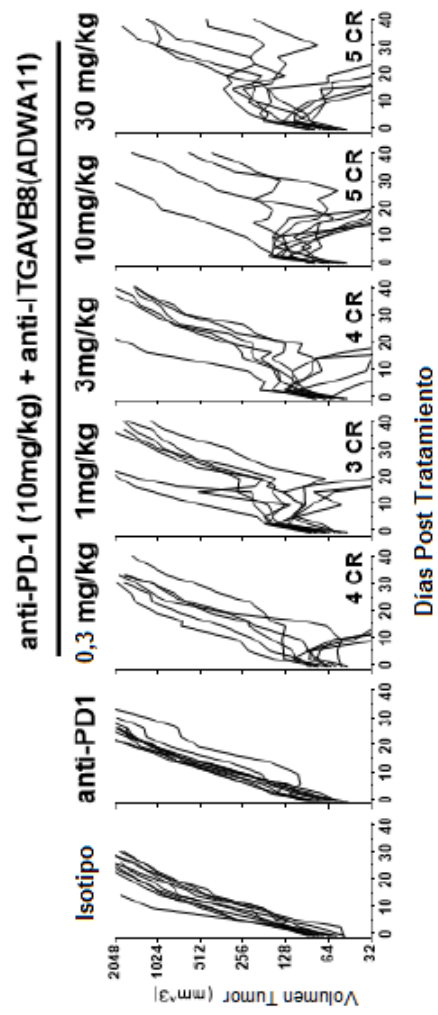


FIG. 13

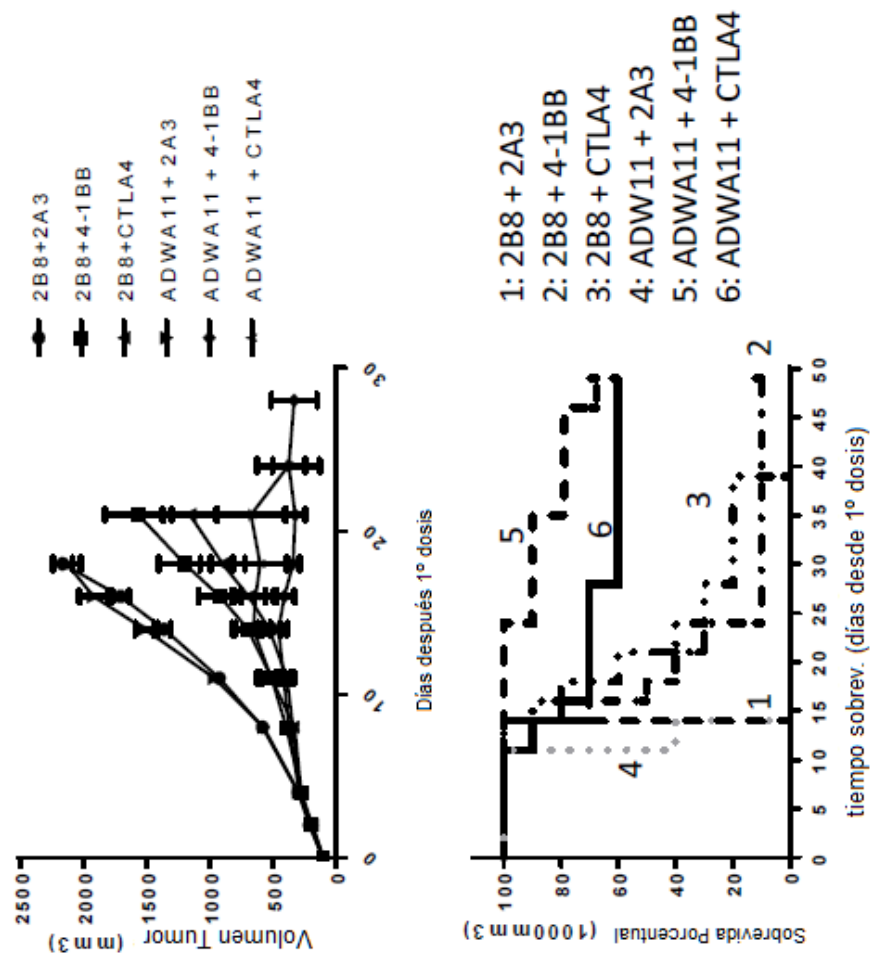


FIG. 14A

Índice Crecimiento Tumor CT26 Promedio para Ratones Tratados con Isotopo (2B8), ADWA11_mlgG1_4mut (ADWA11), y Terapia de Radiación Dirigida a Tumor

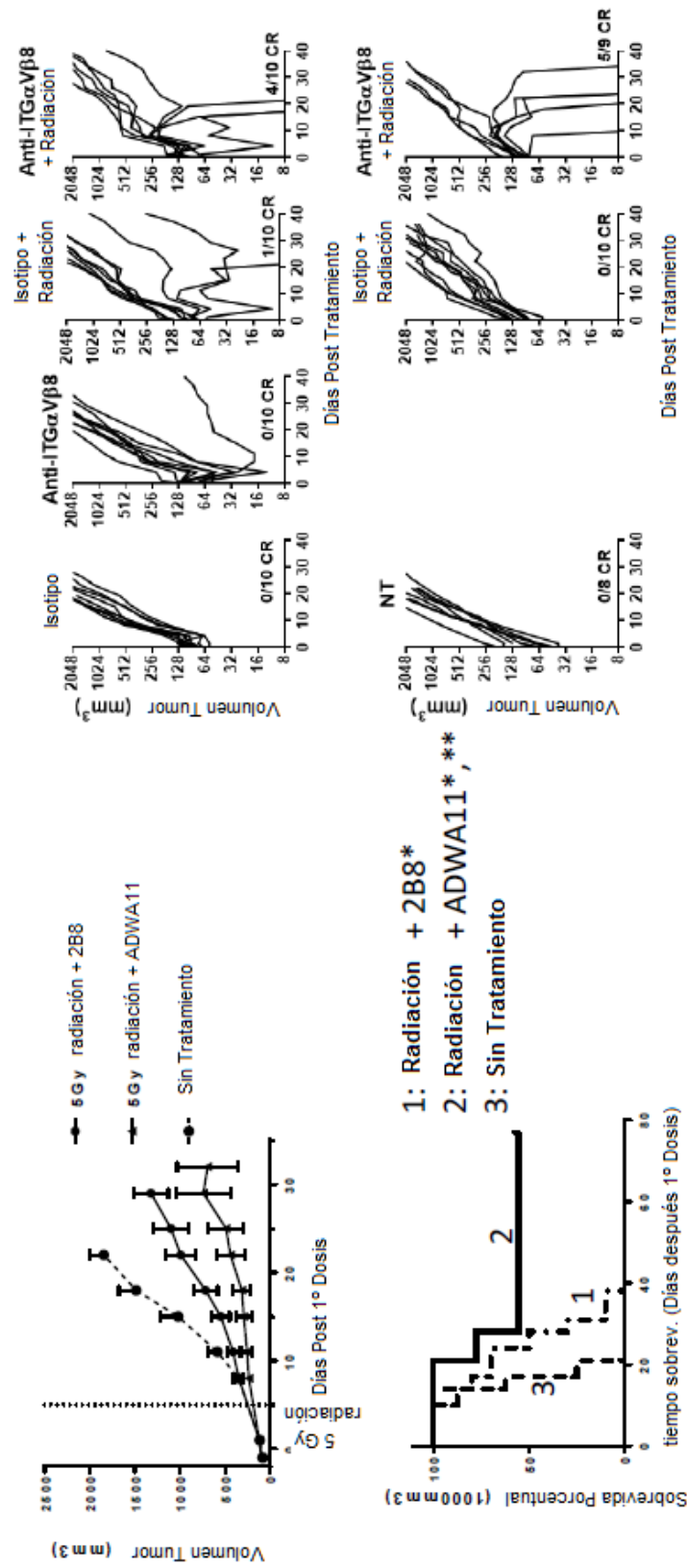
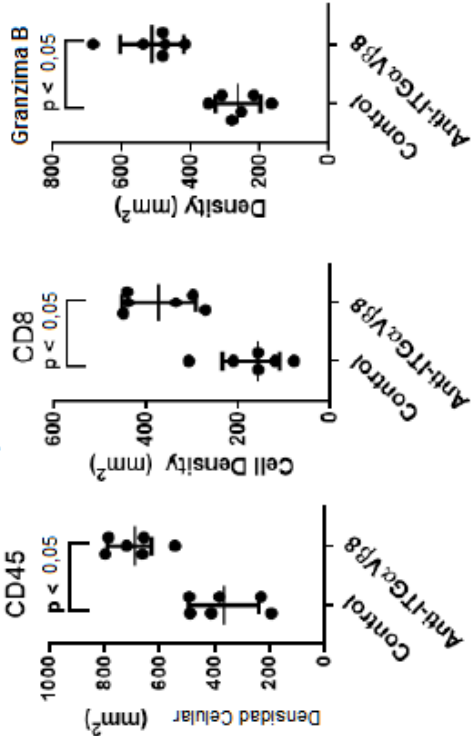


FIG. 14B

Densidad de Células que Expresan CD45 y CD8, y Densidad de Tinción Granzima B en Tumores CT26 Tratados con Anti-ITGαVβ8 (ADWA11) Comparado con Tratamiento Isotipo (Control)



CD45, CD8a, Granzima B, and IFNγ mRNA Expresión en Tejido Tumor CT26 en ratones tratados con Anti-ITGαVβ8 (ADWA11), Terapia Radiación, o tratamiento de combinación comparado con Tratamiento Isotipo

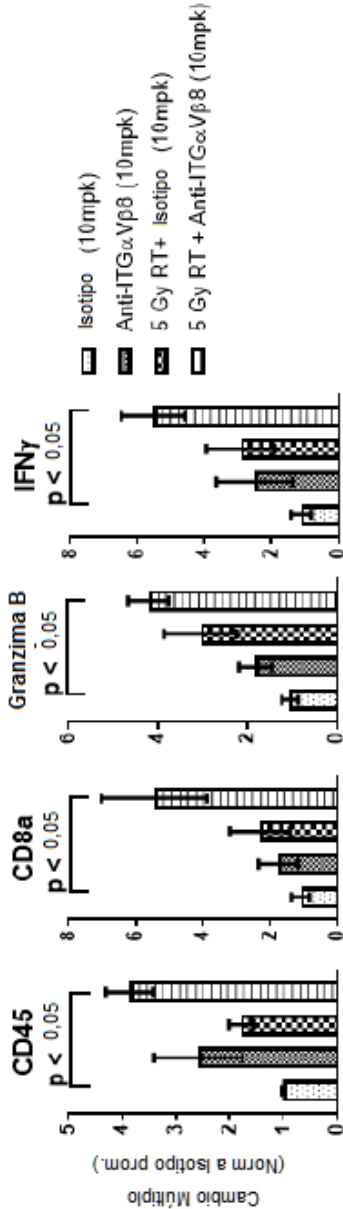


FIG. 15

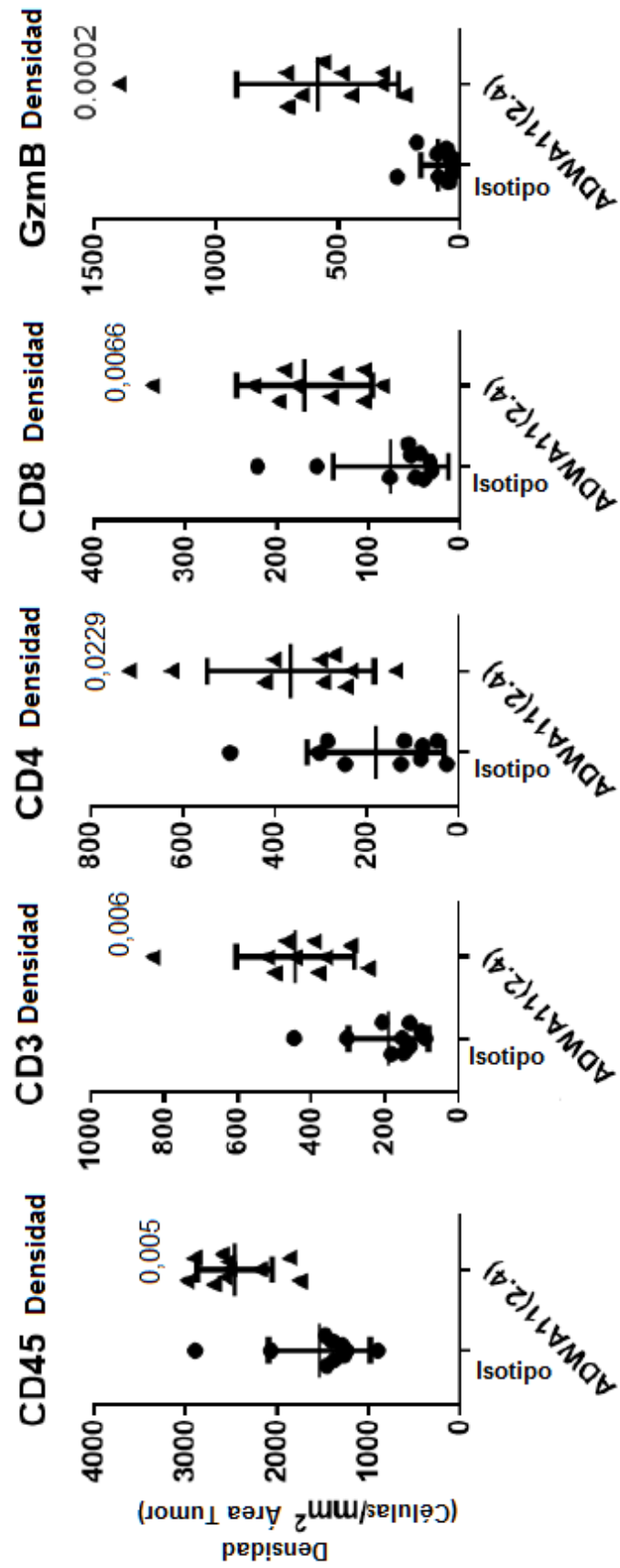


FIG. 16A

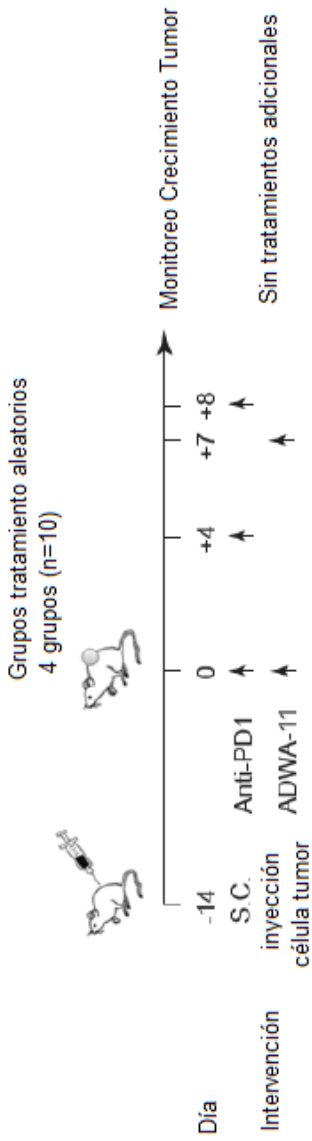


FIG. 16B

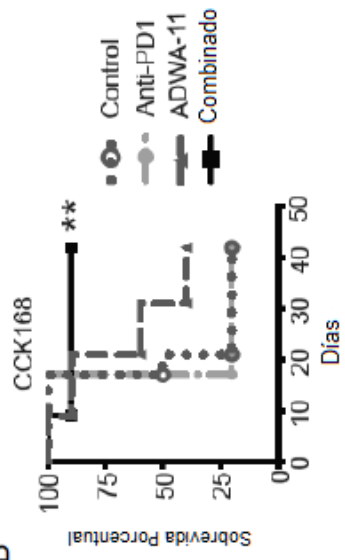


FIG. 16C

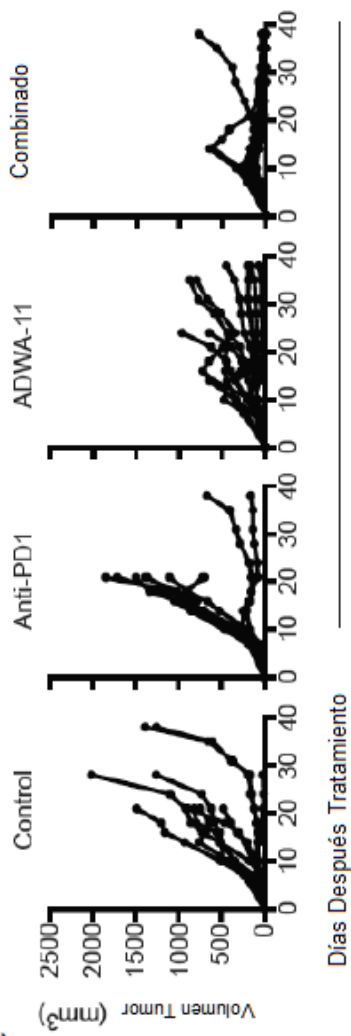


FIG. 17A

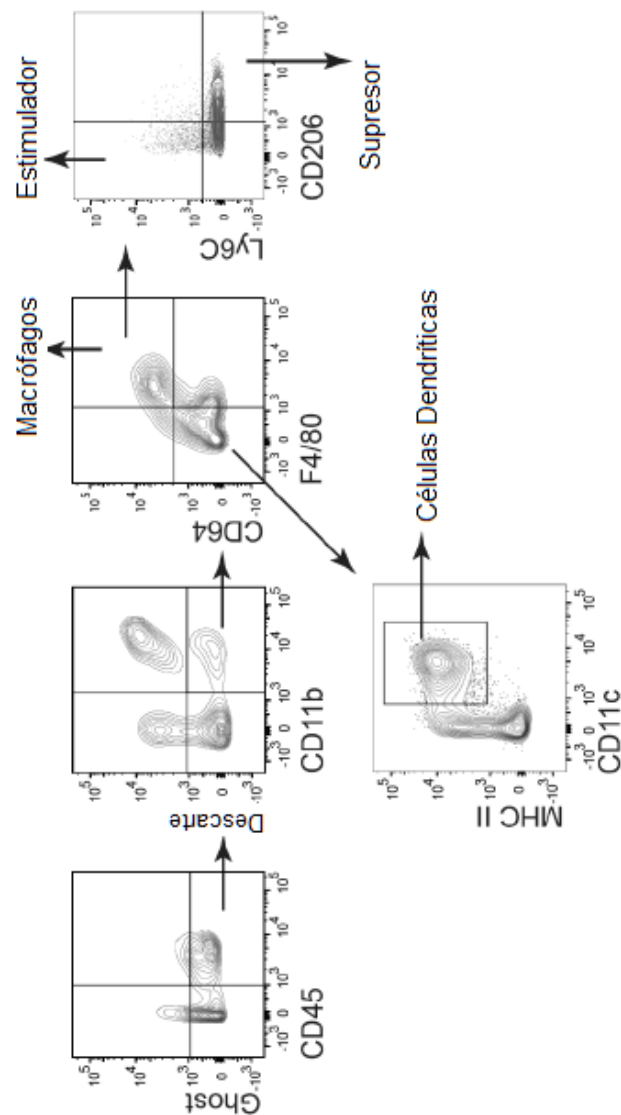


FIG. 17B

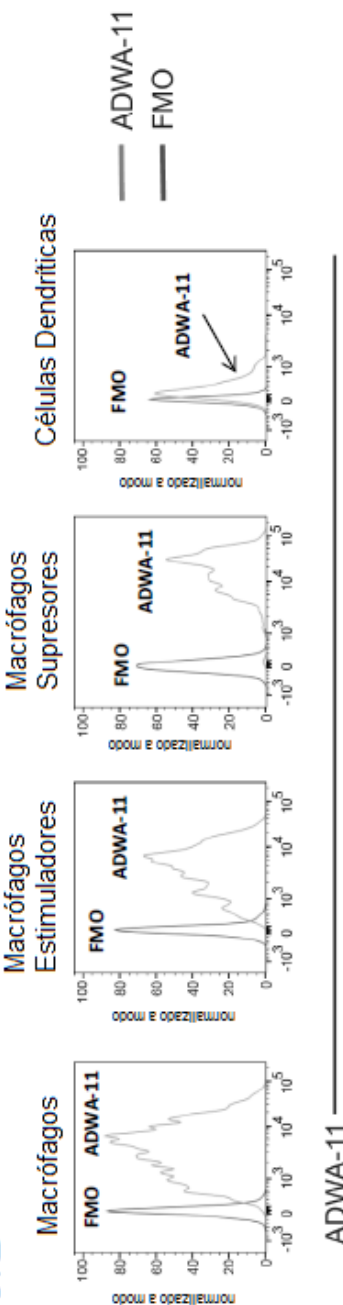


FIG. 18A

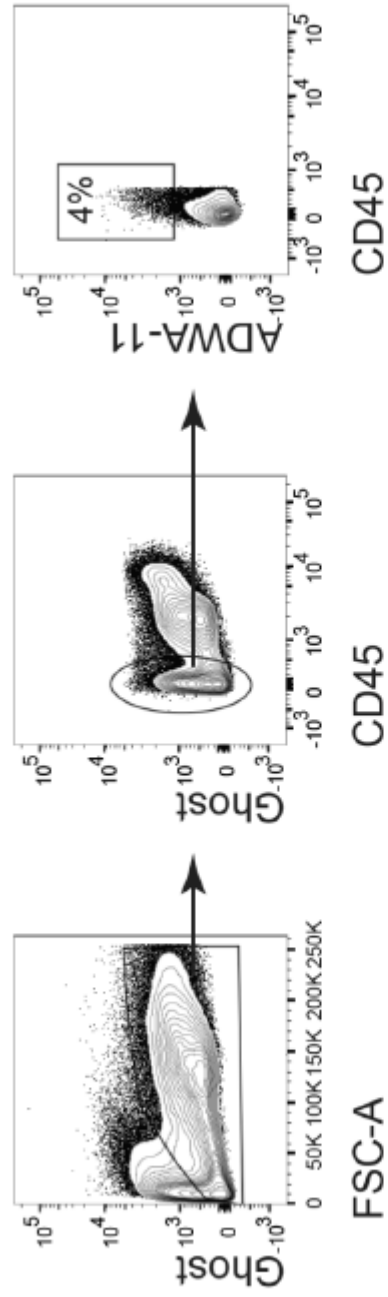


FIG. 18B

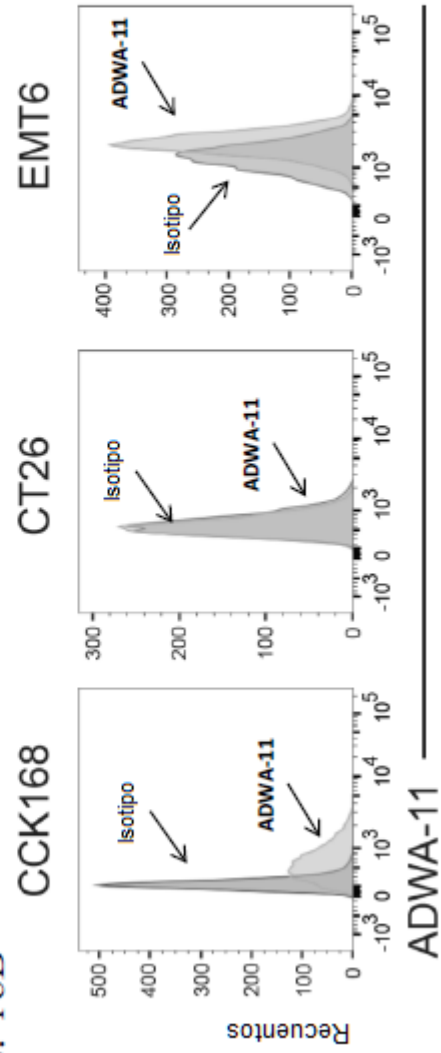


FIG. 19A

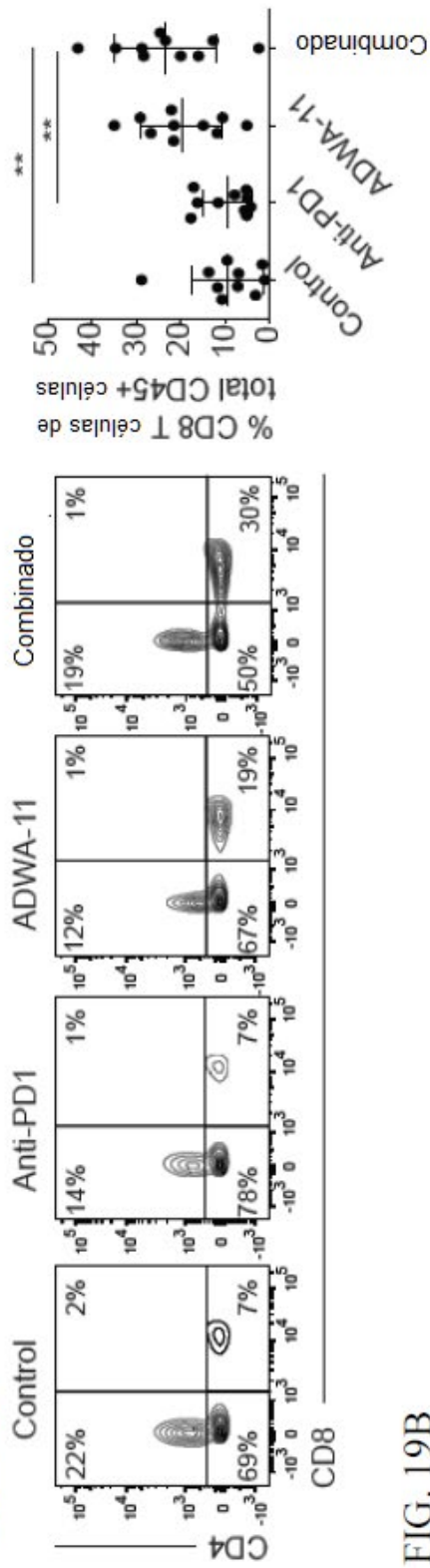


FIG. 19B

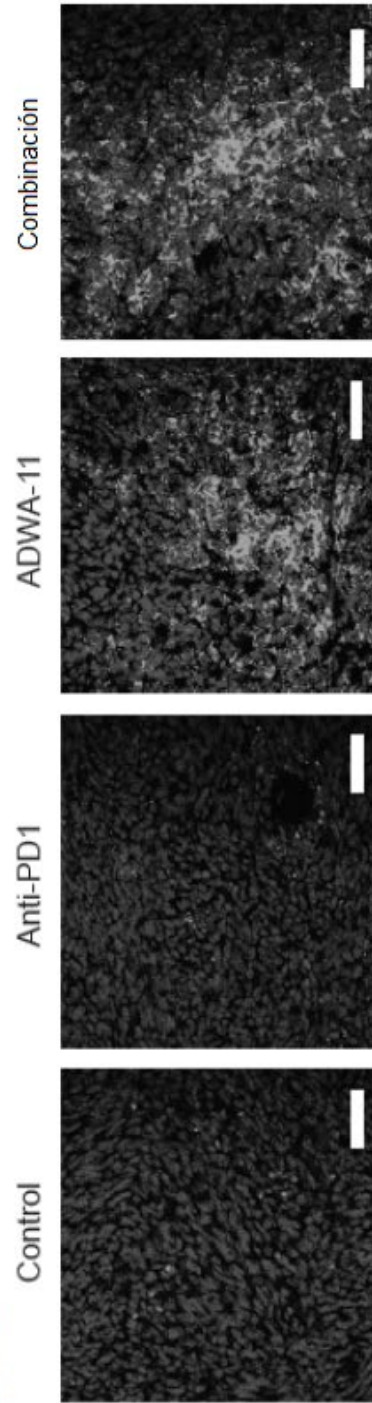


FIG. 19C

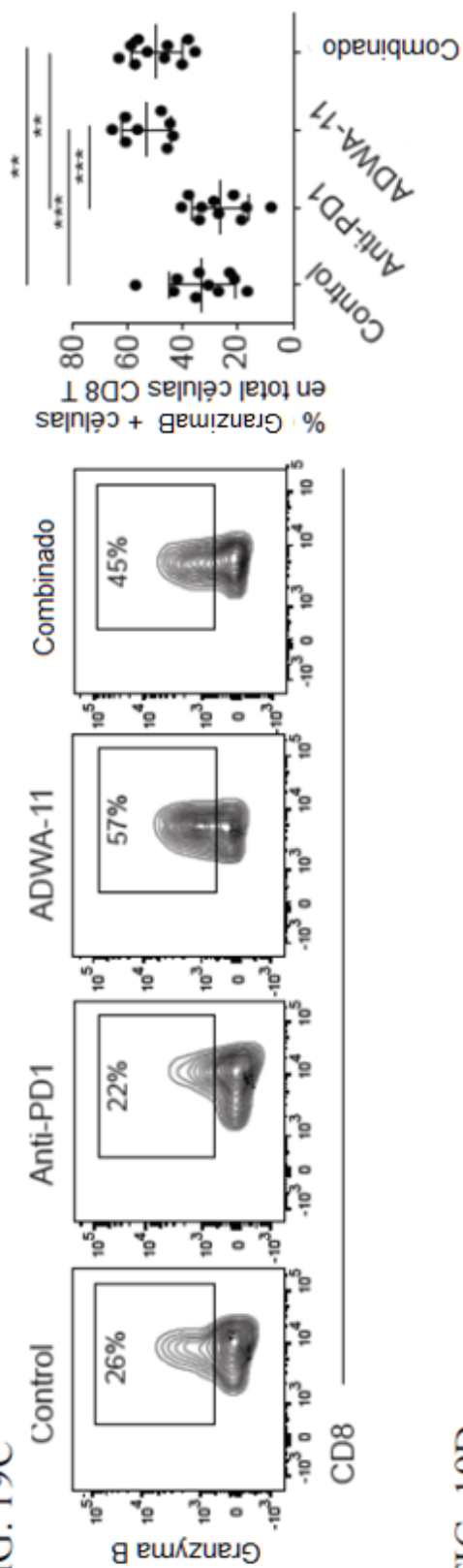


FIG. 19D

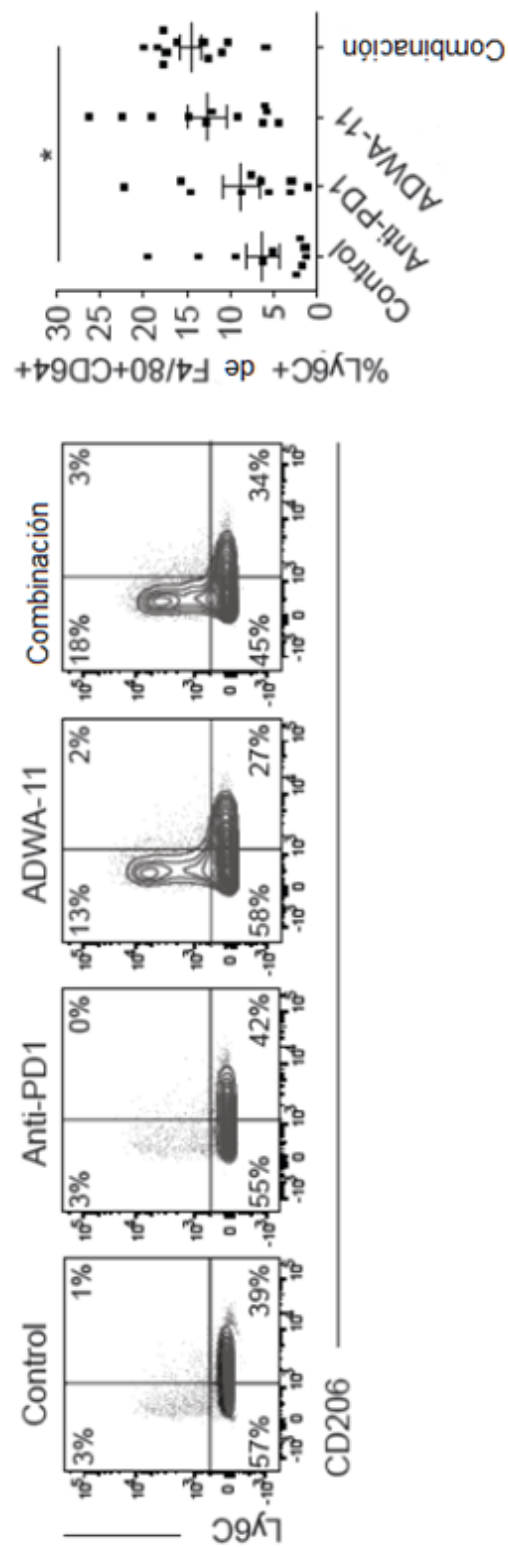
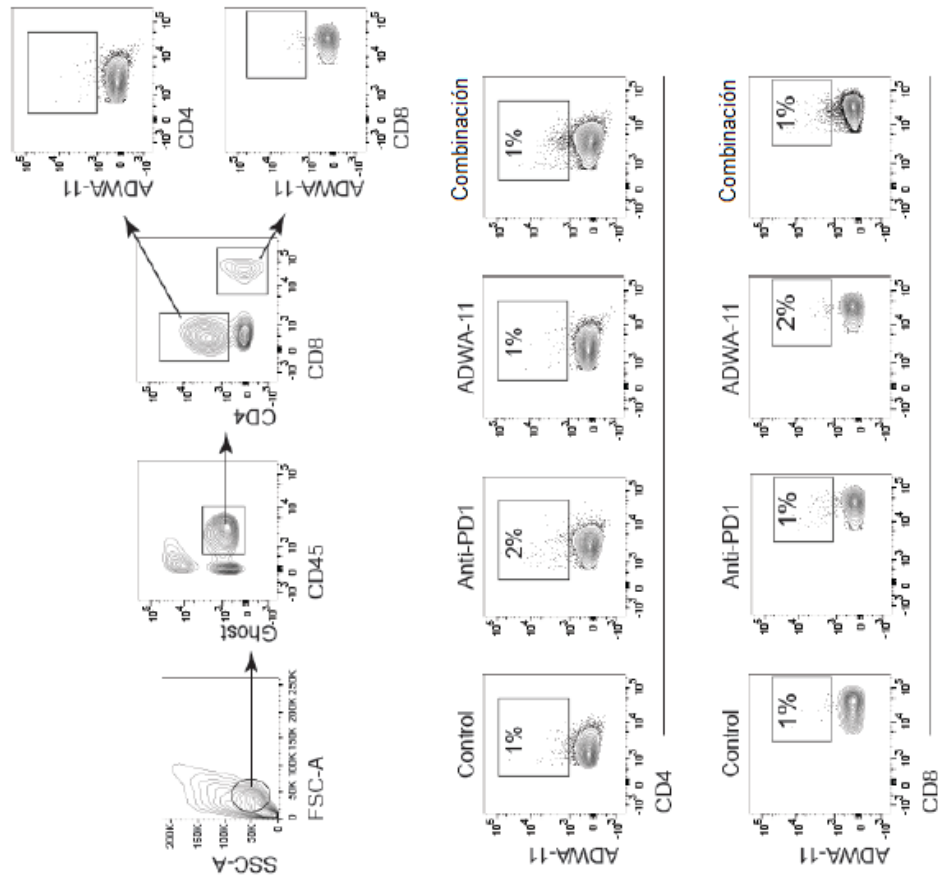


FIG. 20



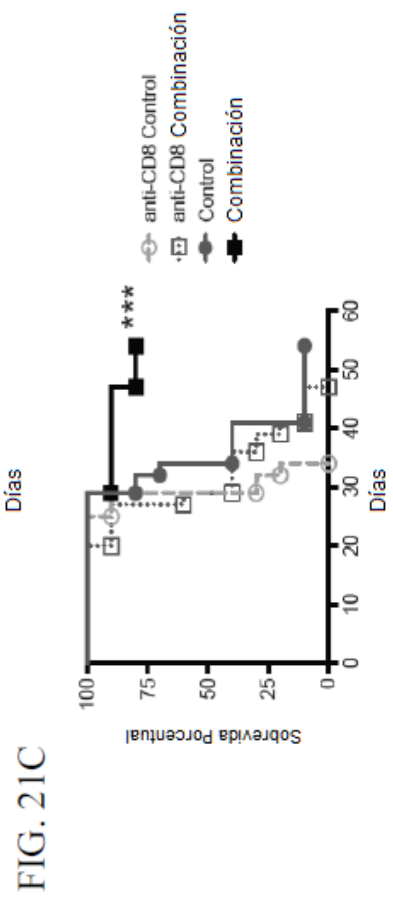
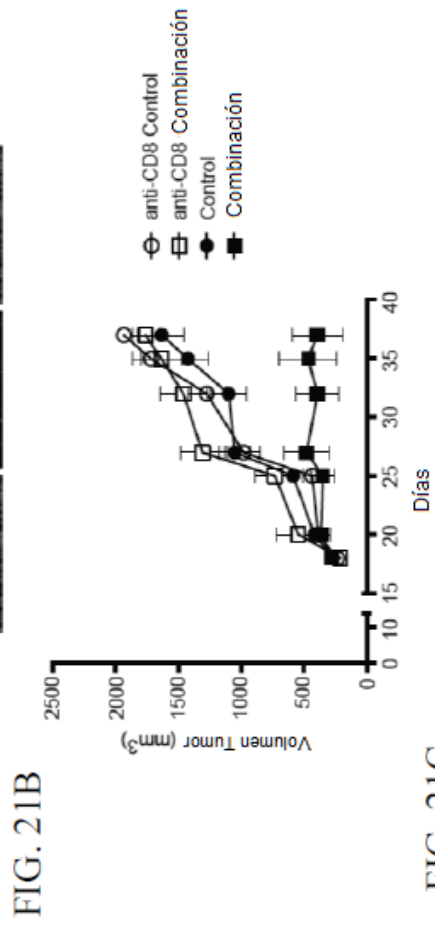
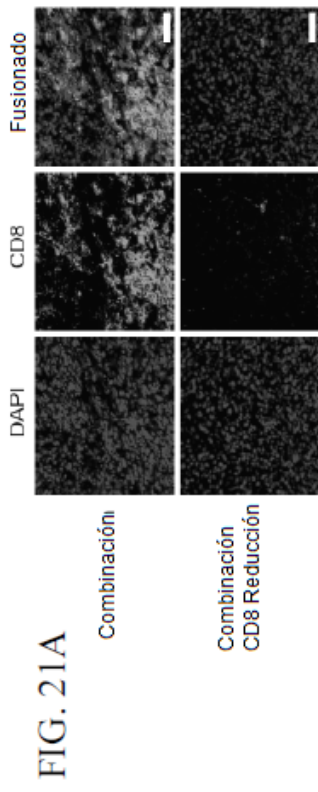


FIG. 22A

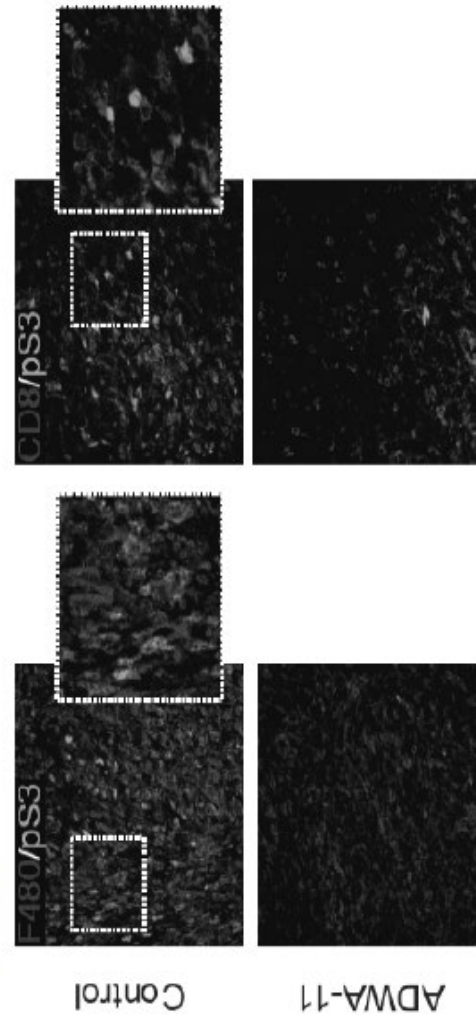


FIG. 22B

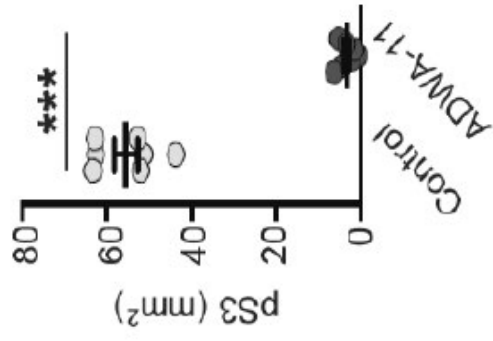


FIG. 23A

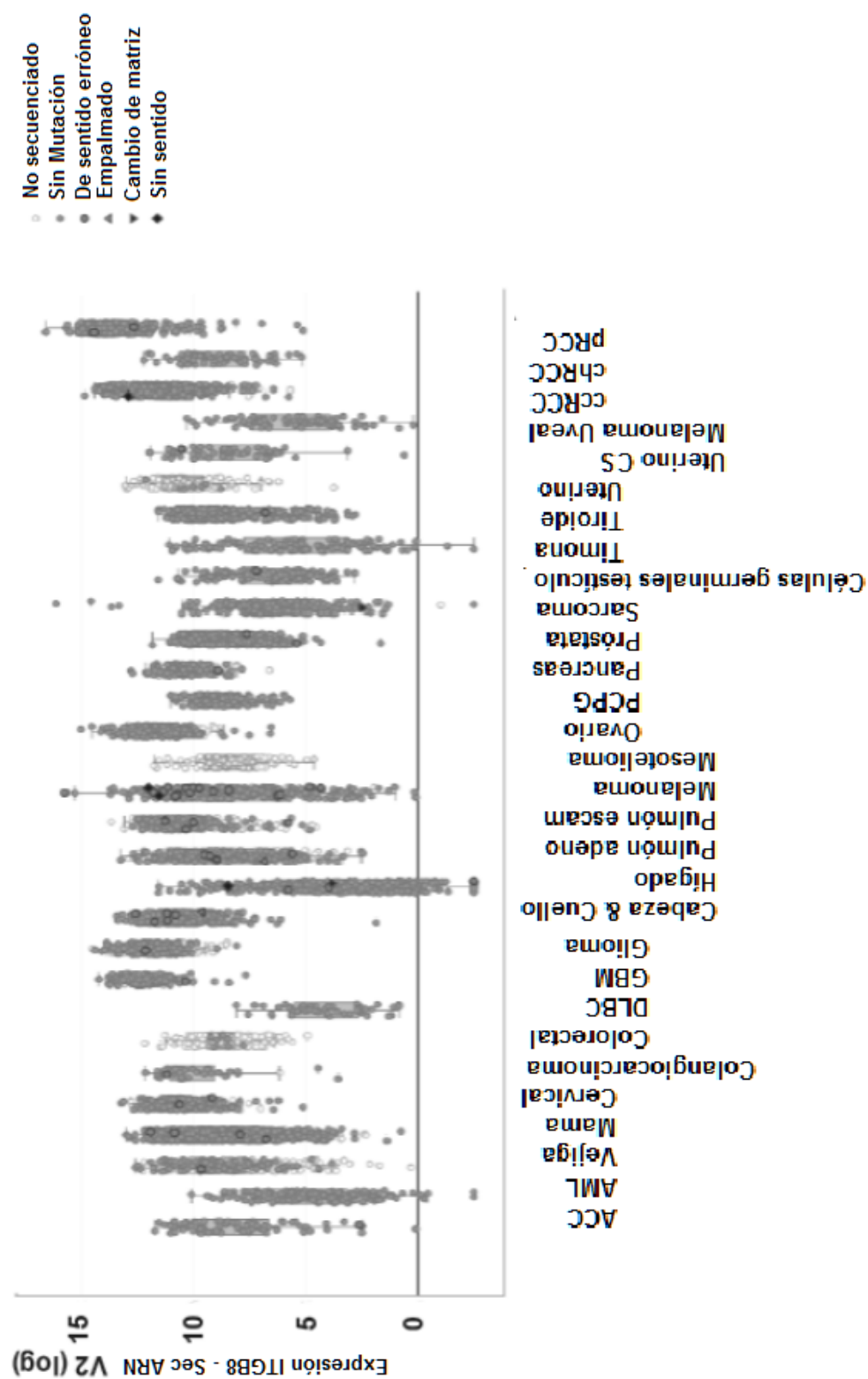


FIG. 23B

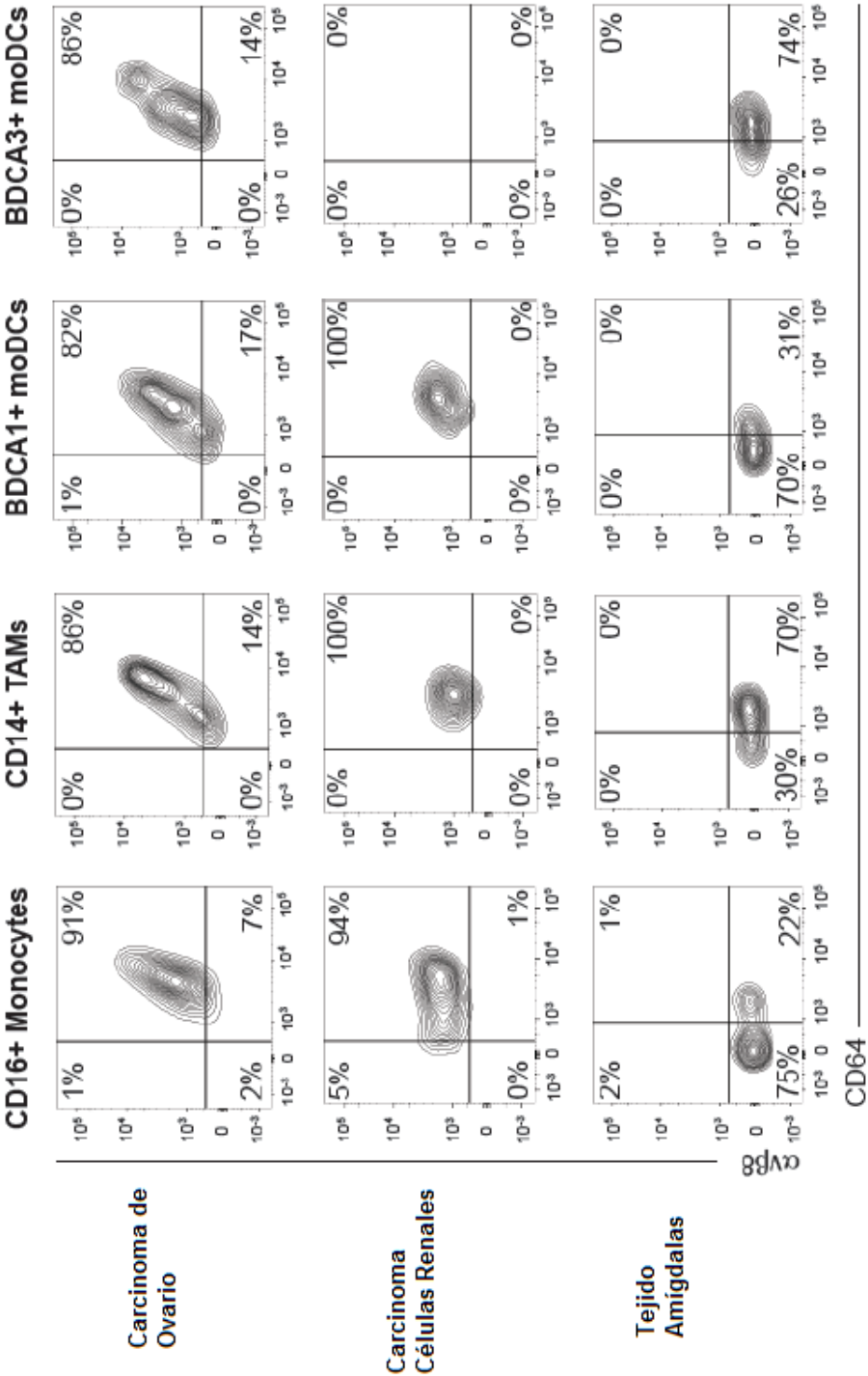


FIG. 23C

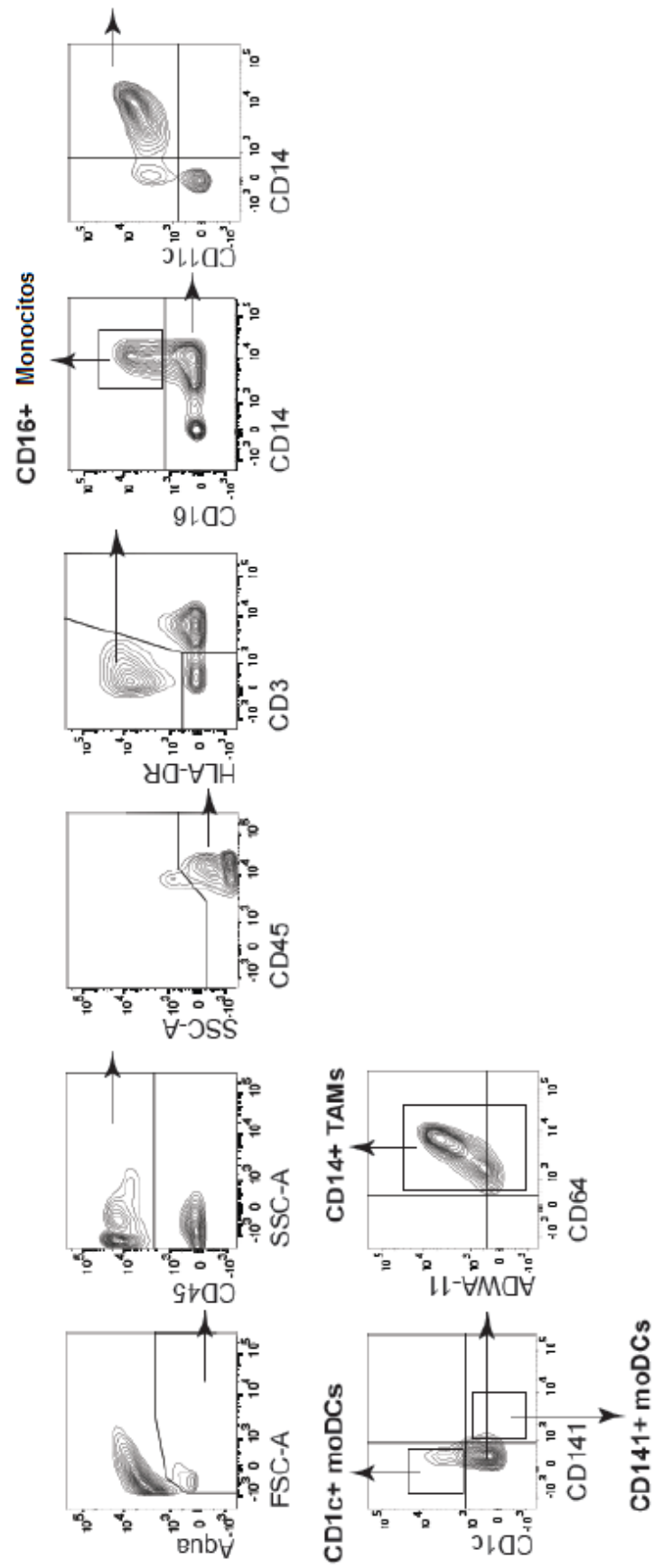


FIG. 24A

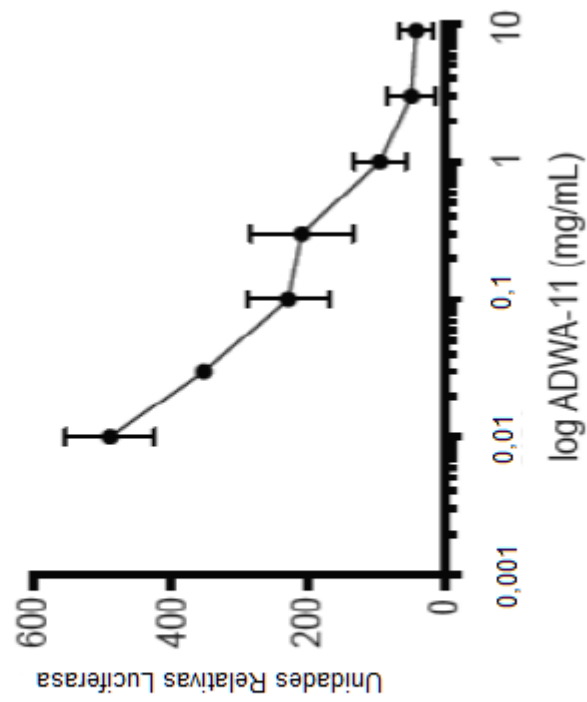


FIG. 24B

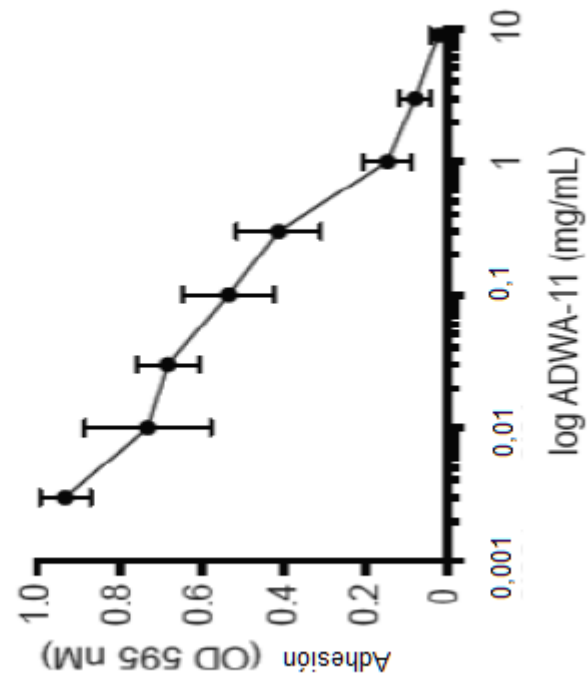
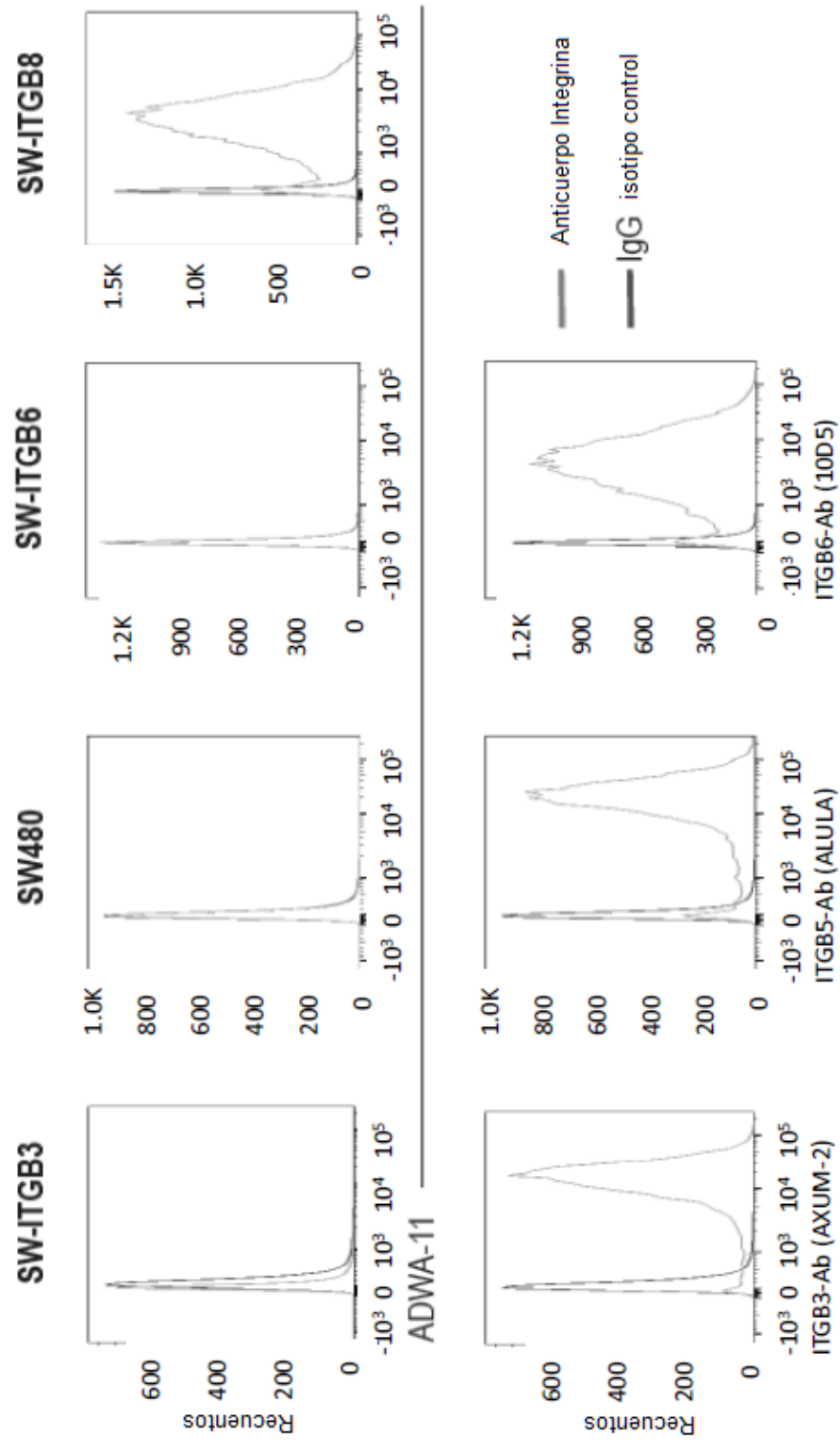


FIG. 24C



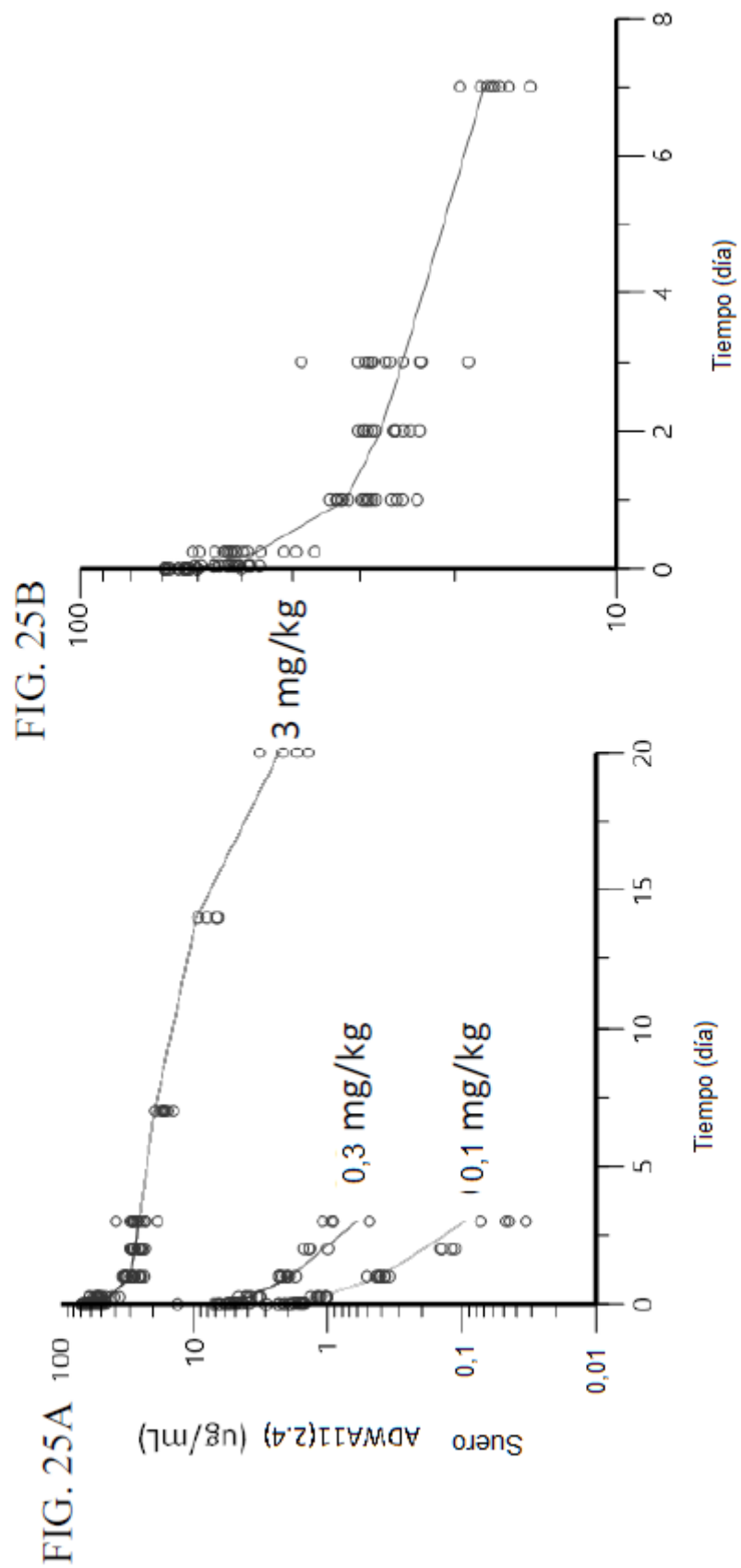


FIG. 26

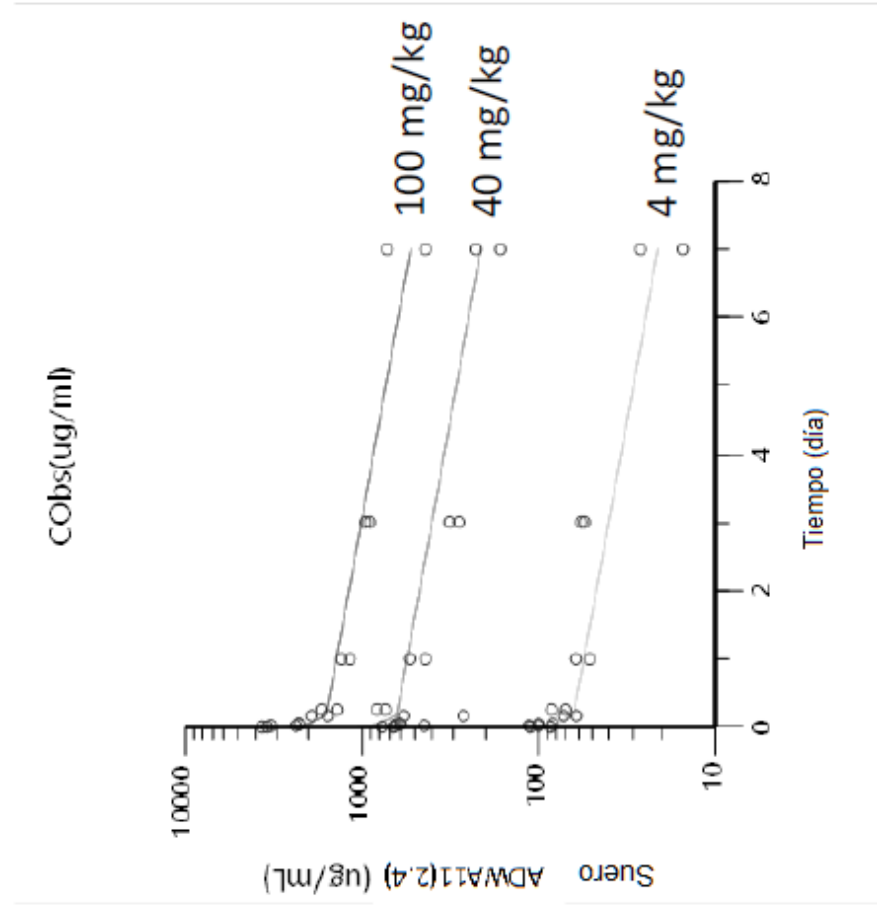


FIG. 27A

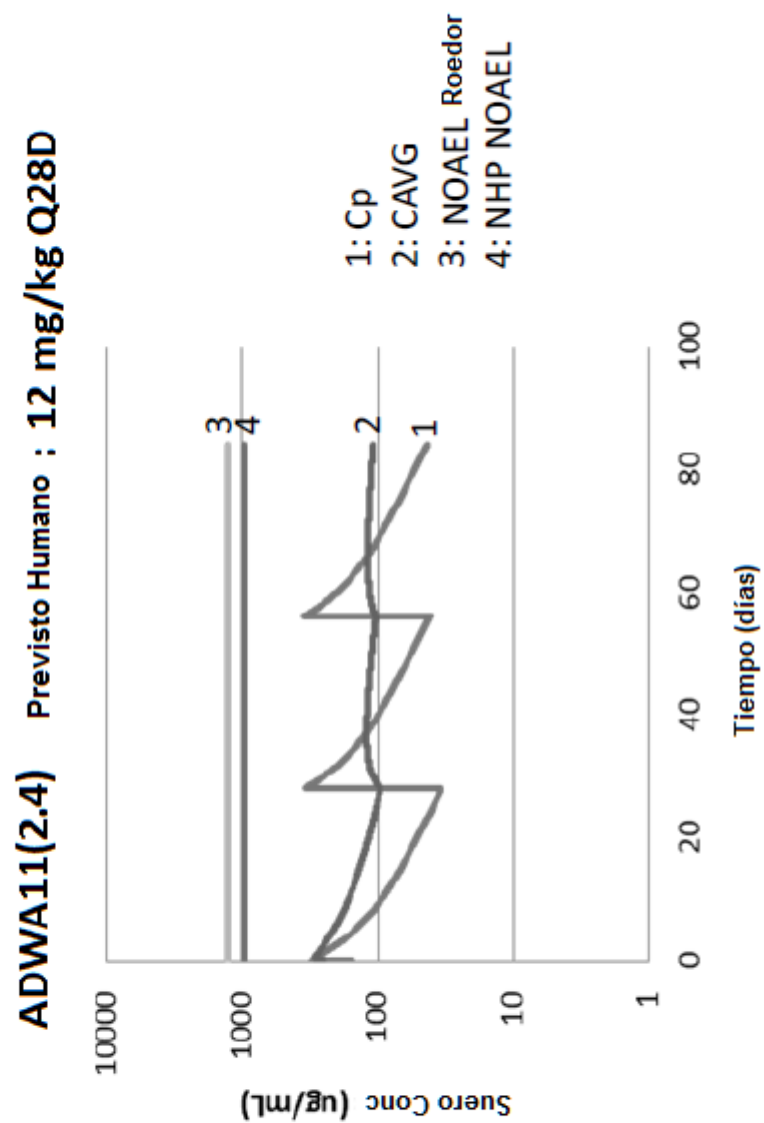


FIG. 27B

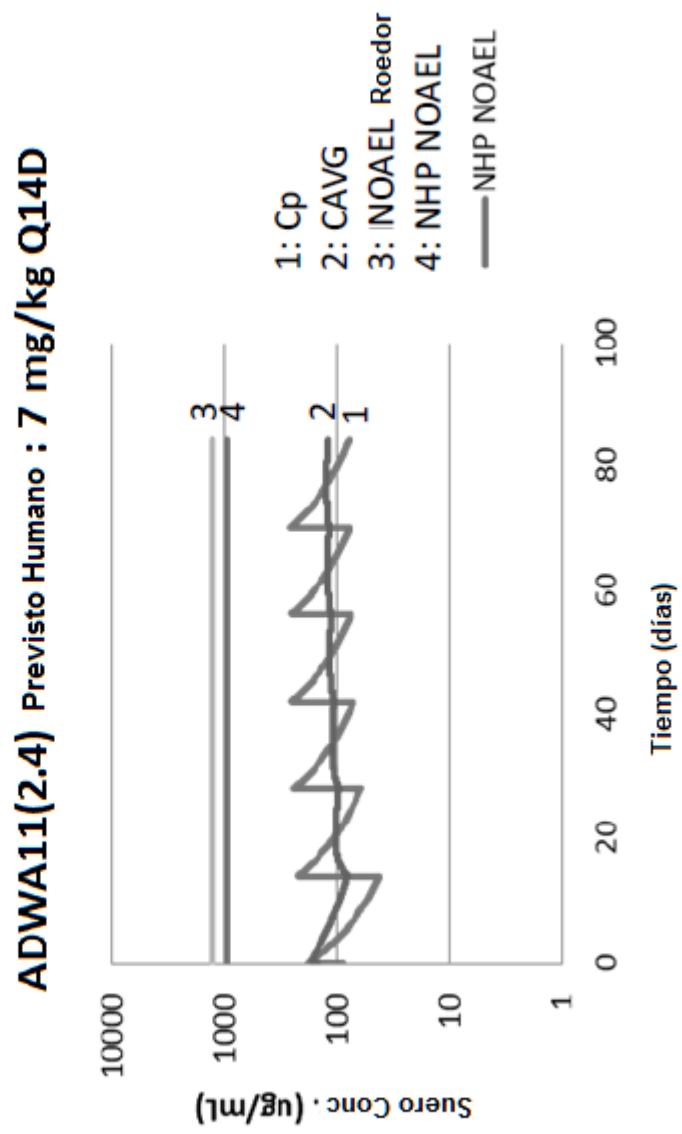
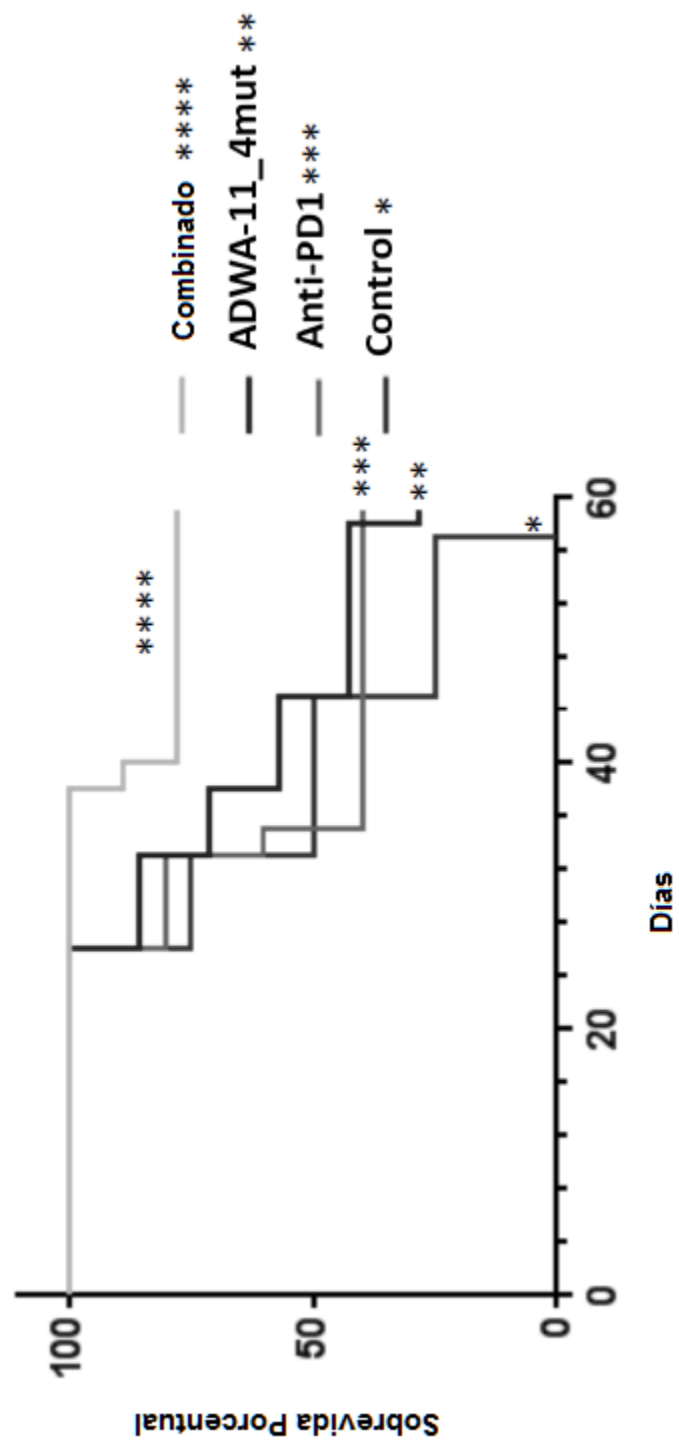
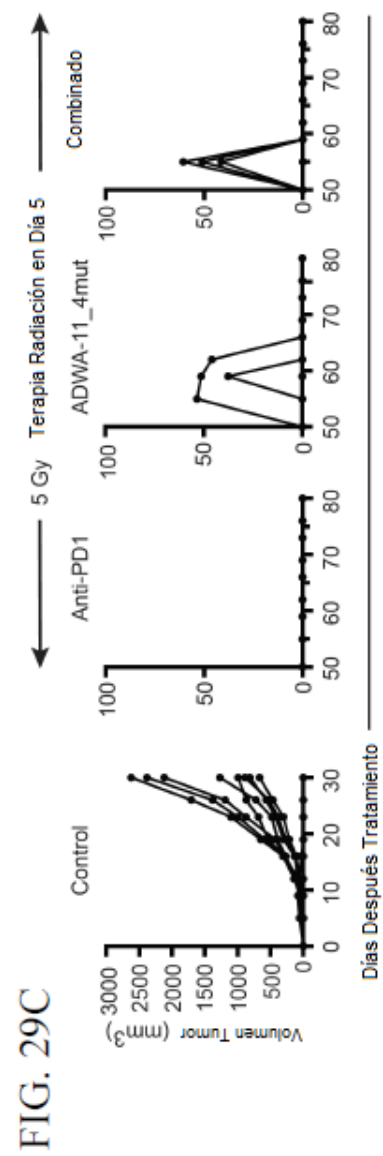
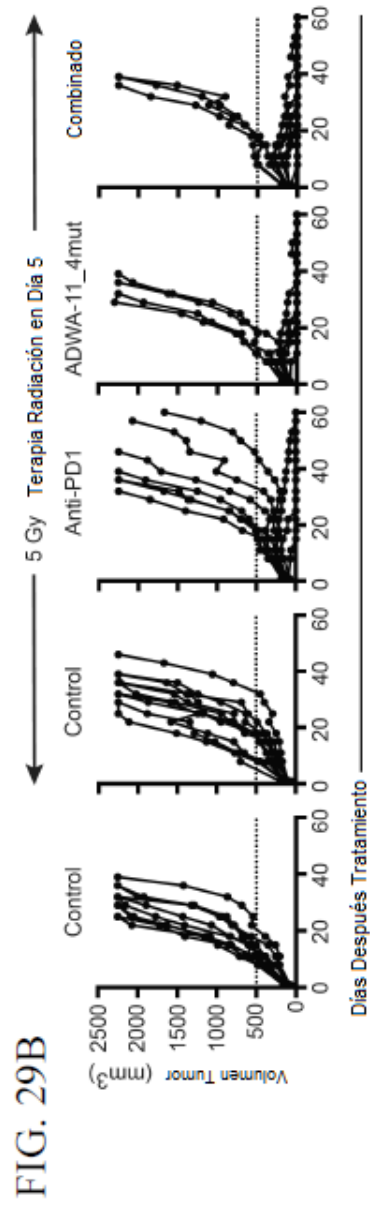
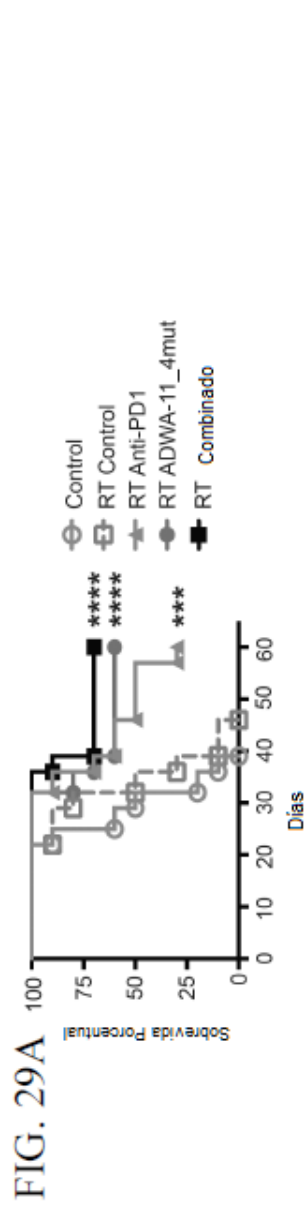


FIG. 28





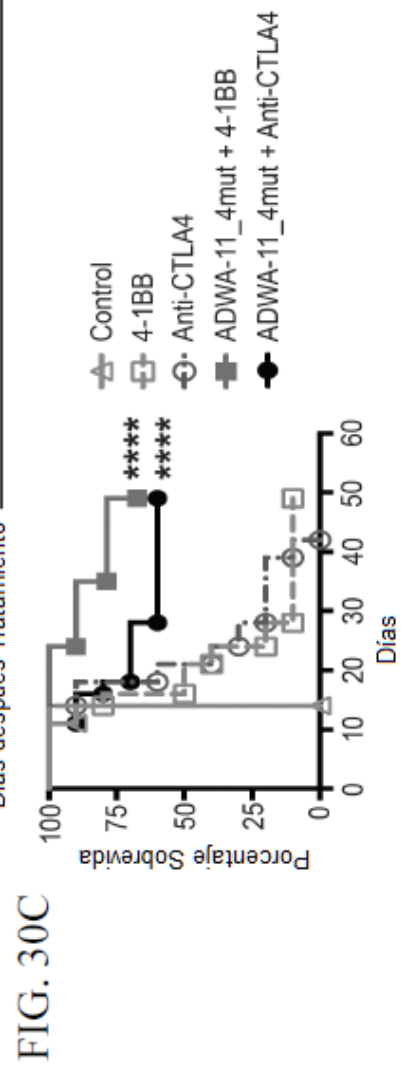
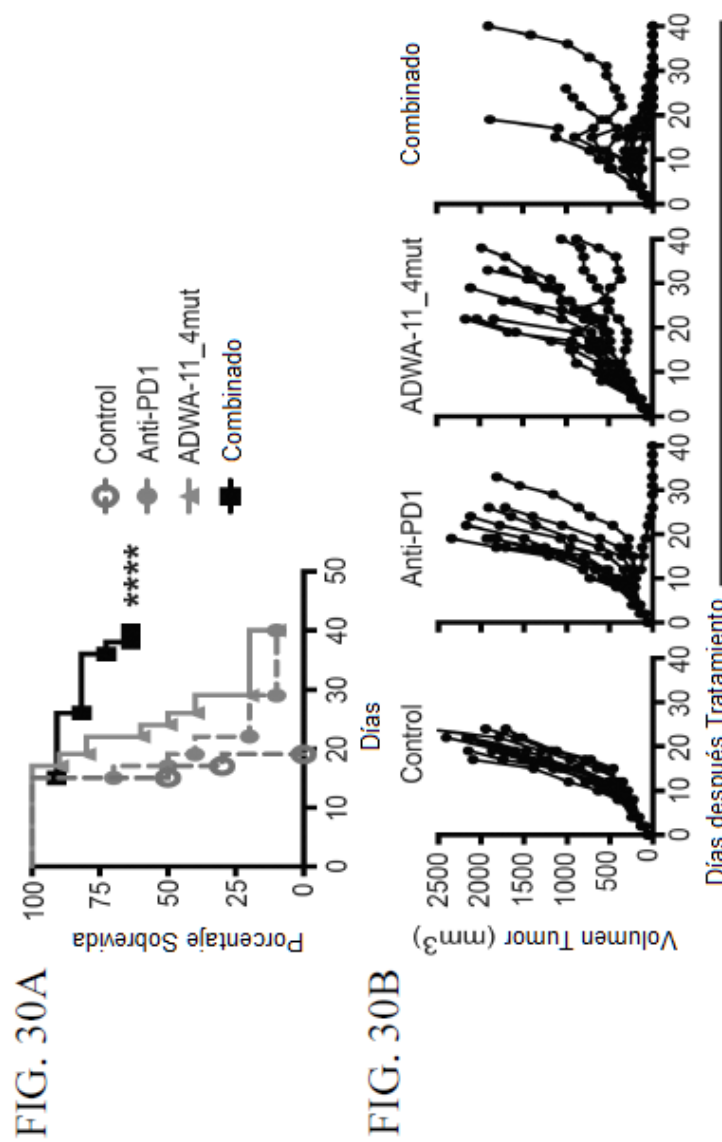


FIG. 30D

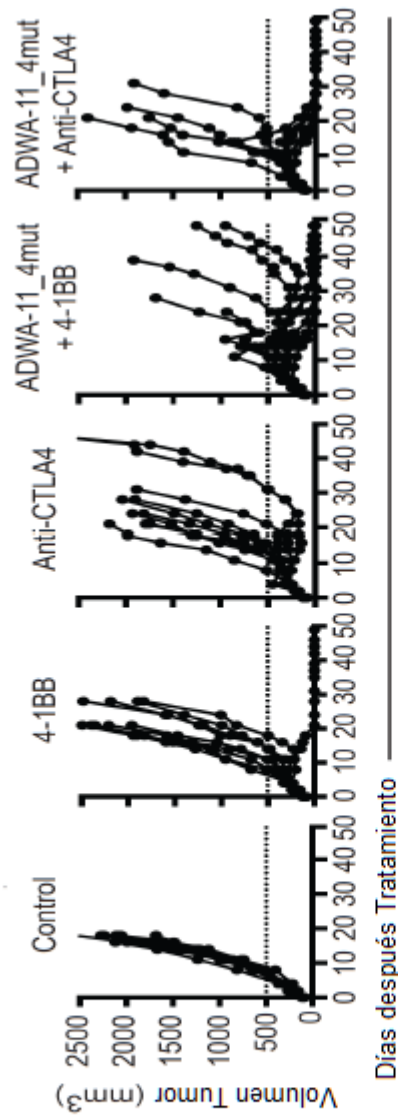


FIG. 30E

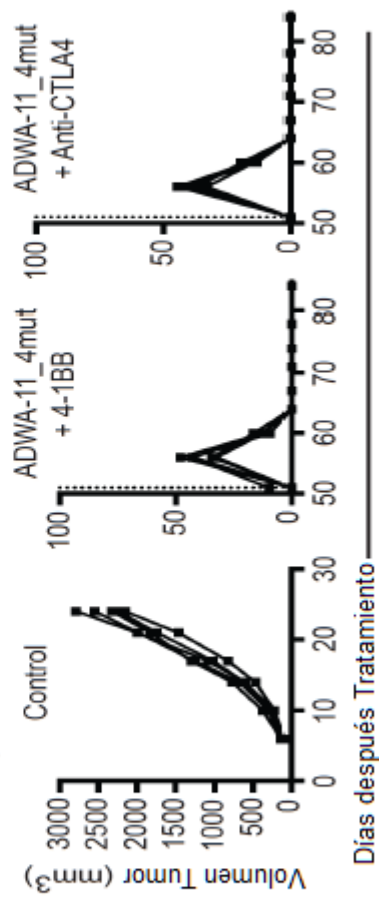


FIG. 31A

Expresión mARN CD8a y Granzima B en Tejido Tumoral MC38 en ratones tratados con control isotipo o ADAW11 2.4

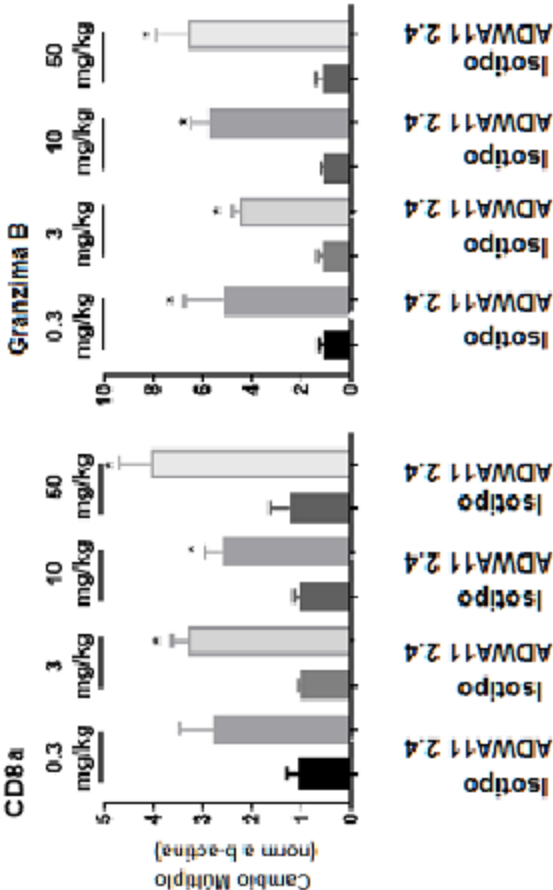
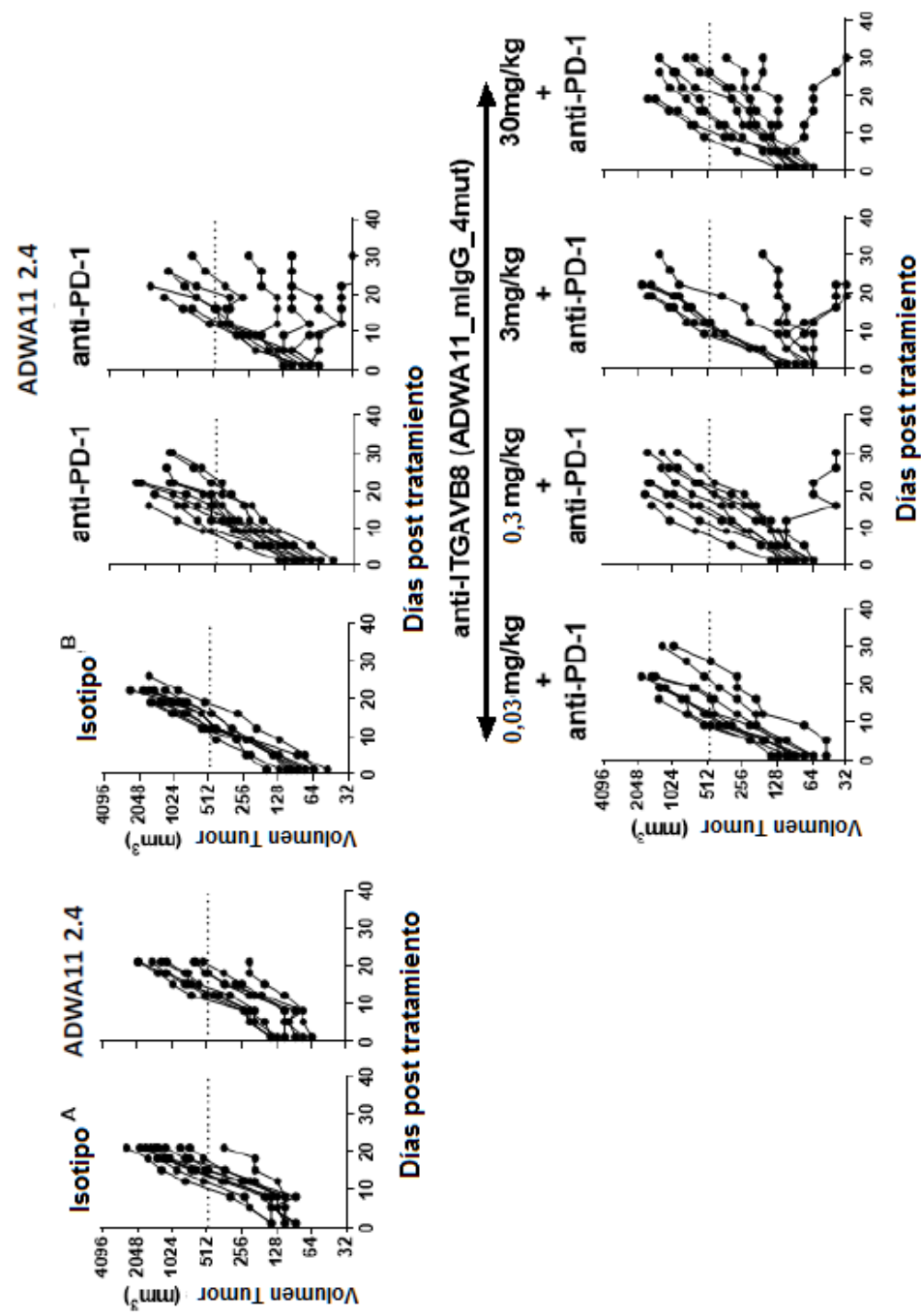


FIG. 31B

Curvas Crecimiento Tumor MC38 para Ratones Tratados con Control Isotipo, ADWA11, ADWA 11 2.4, Anti-PD-1 (clon RMP1-14) y Combinación





**BUDAPEST RESTRICTED CERTIFICATE OF DEPOSIT
BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF
THE DEPOSIT OF MATERIAL FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE
INTERNATIONAL FORM
RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.3
AND VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.2**

The American Type Culture Collection (ATCC®) has received your deposit of seeds/strain(s)/strain(s) in connection with the filing of an application for patent. The following information is provided to fulfill Patent Office requirements.

Jenny J. Yeh
Pfizer, Inc.
1700 Owen St. Suite 125
San Francisco, CA 94158

Deposited on Behalf of: **Pfizer, Inc.**

Date of Receipt of seeds/strain(s) by the ATCC®: **February 13, 2018**

<u>Identification Reference by Depositor:</u>	<u>ATCC ®Patent Deposit Designation:</u>	<u>Quantity Received:</u>
Plasmids: ADWA11 VH05-02 -VH	PTA-124917	25 vials
Plasmids: ADWA11 VK2.4 -VL	PTA-124918	25 vials

The ATCC® understands that:

1. The deposit of these seeds/strain(s) does not grant ATCC® a license, either express or implied, to infringe the patent, and our release of these seeds/strain(s) to others does not grant them a license, either express or implied, to infringe the patent.
2. If the deposit should die or be destroyed during the effective term of the patent, it shall be your responsibility to replace it with viable material. It is also your responsibility to supply a sufficient quantity for distribution for the deposit term. ATCC® will distribute and maintain the material for 30 years or 5 years following the most recent request for the deposit, whichever is longer. The United States and many other countries are signatory to the Budapest Treaty.

Prior to the issuance of a U.S. Patent, the ATCC® agrees in consideration for a one-time service charge, not to distribute these seeds/strain(s) or any information relating thereto or to their deposit except as instructed by the depositor or relevant patent office. After relevant patent issues we are responsible to release the seeds/strain(s) and they will be made available for distribution to the public without any restrictions. We will inform you of requests for the seeds/strain(s) for 30 years from date of deposit.