

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo, que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de cadena liviana (LCVR), en donde la HCVR comprende una HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y la LCVR comprende una LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en donde la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 está dada por SEQ ID NO: 1, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 está dada por SEQ ID NO: 2, y la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 está dada por SEQ ID NO: 3, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 está dada por SEQ ID NO: 4, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 está dada por SEQ ID NO: 5, y la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 está dada por SEQ ID NO: 6, y en donde el anticuerpo se fija a CD200R humano.
2. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende una HCVR y una LCVR, en donde la secuencia de aminoácidos de la HCVR está dada por la SEQ ID NO: 7 y la secuencia de aminoácidos de la LCVR está dada por la SEQ ID NO: 8.
3. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde Xaa en la posición 1 de la SEQ ID NO: 7 es glutamina.
4. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde Xaa en la posición 1 de la SEQ ID NO: 7 es ácido piroglutámico.
5. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo no causa una liberación significativa de citocinas.
6. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el anticuerpo es un anticuerpo agonista contra CD200R.
7. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo se fija al menos a uno de Fcγ RI, Fcγ RIIA_{131H}, Fcγ RIIA_{131R}, Fcγ RIIB y Fcγ RIIIA_{158V}.
8. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo se fija al menos a dos de Fcγ RI, Fcγ RIIA_{131H}, Fcγ RIIA_{131R}, Fcγ RIIB y Fcγ RIIIA_{158V}.
9. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el anticuerpo se fija al menos a tres de Fcγ RI, Fcγ RIIA_{131H}, Fcγ RIIA_{131R}, Fcγ RIIB y Fcγ RIIIA_{158V}.

10. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde el anticuerpo se fija al menos a cuatro de Fc γ RI, Fc γ RIIA_131H, Fc γ RIIA_131R, Fc γ RIIB y Fc γ RIIIA_158V.
11. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde el anticuerpo se fija a Fc γ RI, Fc γ RIIA_131H, Fc γ RIIA_131R, Fc γ RIIB y Fc γ RIIIA_158V.
12. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1- a 11, en donde el anticuerpo se fija a Fc γ RI con una afinidad de fijación de 70 pM a 500 pM.
13. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde el anticuerpo se fija a Fc γ RIIA_131H con una afinidad de fijación de 2 μ M a 5 μ M.
14. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde el anticuerpo se fija a Fc γ RIIA_131R con una afinidad de fijación de 1 μ M a 5 μ M.
15. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en donde el anticuerpo se fija a Fc γ RIIB con una afinidad de fijación de 1 μ M a 4 μ M.
16. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, en donde el anticuerpo se fija a Fc γ RIIIA_158V con una afinidad de fijación de 1 μ M a 6 μ M.
17. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, en donde el anticuerpo se fija además a Fc γ RIIIA_158F con una afinidad de fijación de más de 9 μ M.
18. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 17, en donde las afinidades de fijación son:
 - (i) 70 pM a 500 pM a Fc γ RI;
 - (ii) 2 μ M a 5 μ M a Fc F RIIA_131H;
 - (iii) 1 μ M a 5 μ M a Fc F RIIA_131R;
 - (iv) 1 μ M a 4 μ M a Fc F RIIB;
 - (v) 1 μ M a 6 μ M a Fc F RIIIA_158V; y
 - (vi) mayor de 9 μ M a Fc γ RIIIA_158F.
19. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 18, en donde las afinidades de fijación son:
 - (i) 400 pM a Fc γ RI;
 - (ii) 4 μ M a Fc γ RIIA_131H;
 - (iii) 2 μ M a Fc γ RIIA_131R;
 - (iv) 2 μ M a Fc γ RIIB;

- (v) 4 μ M a Fc γ RIIIA_158V; y
 - (vi) mayor de 10 μ M a Fc γ RIIIA_158F.
20. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 19, en donde la afinidad de fijación se determina por resonancia de plasmones superficial a 25 °C.
21. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20, en donde el anticuerpo no se fija a C1q.
22. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 21, en donde la fijación a C1q se determina mediante ELISA.
23. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22, en donde el anticuerpo es un IgG4P.
24. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 2, que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena liviana (LC), en donde la secuencia de aminoácidos de la HC está dada por la SEQ ID NO: 9 y la secuencia de aminoácidos de la LC está dada por la SEQ ID NO: 10.
25. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 24, en donde Xaa en la posición 1 de la SEQ ID NO: 9 es glutamina.
26. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 24, en donde Xaa en la posición 446 de la SEQ ID NO: 9 es glicina.
27. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 24, en donde Xaa en la posición 1 de la SEQ ID NO: 9 es glutamina y Xaa en la posición 446 de la SEQ ID NO: 9 es glicina.
28. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 24, en donde Xaa en la posición 1 de la SEQ ID NO: 9 es glutamina y Xaa en la posición 446 de la SEQ ID NO: 9 está ausente.
29. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 24, en donde Xaa en la posición 1 de la SEQ ID NO: 9 es ácido piroglutámico y Xaa en la posición 446 de la SEQ ID NO: 9 está ausente.
30. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de cadena liviana (LCVR), en donde la HCVR comprende una HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y la LCVR comprende una LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en donde la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 está dada

por SEQ ID NO: 1, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 está dada por SEQ ID NO: 2, y la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 está dada por SEQ ID NO: 3, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 está dada por SEQ ID NO: 4, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 está dada por SEQ ID NO: 5, y la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 está dada por SEQ ID NO: 6, y en donde la fijación del anticuerpo a Fcγ RI, Fcγ RIIA_131H, Fcγ RIIA_131R, Fcγ RIIB y Fcγ RIIIA_158V, Fcγ RIIIA_158F, o C1q no causa una liberación de citocinas significativa en comparación con un anticuerpo IgG1 de tipo silvestre que tiene las mismas CDR que el anticuerpo agonista contra CD200R.

31. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 30, en donde el anticuerpo no se fija a Fcγ RIIIA_158F o C1q.

32. Una composición farmacéutica que comprende i) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde la HCVR comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y la LCVR comprende LCDR1, LCDR2, y LCDR3, en donde la secuencia de aminoácidos de HCDR1 es SEQ ID NO: 1, la secuencia de aminoácidos de HCDR2 es SEQ ID NO: 2, y la secuencia de aminoácidos de HCDR3 es SEQ ID NO: 3, el aminoácido la secuencia de LCDR1 es SEQ ID NO: 4, la secuencia de aminoácidos de LCDR2 es SEQ ID NO: 5, y la secuencia de aminoácidos de LCDR3 es SEQ ID NO: 6, y ii) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes.

33. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 32 en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la secuencia de aminoácidos de la HC está dada por la SEQ ID NO: 9 y la secuencia de aminoácidos de la LC está dada por la SEQ ID NO: 10.

34. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 33 en donde Xaa en la posición 1 de la SEQ ID NO: 9 es glutamina y Xaa en la posición 446 de SEQ ID NO: 9 está ausente.

35. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 34, en donde Xaa en la posición 1 de SEQ ID NO: 9 es ácido piroglutámico y Xaa en la posición 446 de SEQ ID NO: 9 está ausente.

36. Una molécula de ADN que comprende un polinucleótido que codifica la HC cuya secuencia de aminoácidos está dada por la SEQ ID NO: 9 o un polinucleótido que codifica la LC cuya secuencia de aminoácidos está dada por la SEQ ID NO: 10.

37. La molécula de ADN de acuerdo con la Reivindicación 36, en donde la secuencia del polinucleótido que codifica la HC está dada por la SEQ ID NO: 12 o la secuencia del

polinucleótido que codifica la LC está dada por la SEQ ID NO: 13.

38. La molécula de ADN de acuerdo con la Reivindicación 36 que comprende 1) un polinucleótido que codifica la HC cuya secuencia de aminoácidos está dada por la SEQ ID NO: 9, y 2) un polinucleótido que codifica la LC cuya secuencia de aminoácidos está dada por la SEQ ID NO: 10.

39. La molécula de ADN de acuerdo con la Reivindicación 38, en donde la secuencia del polinucleótido que codifica la HC está dada por la SEQ ID NO: 12, y la secuencia del polinucleótido que codifica la LC está dada por la SEQ ID NO: 13.

40. Una célula de mamífero transformada con la molécula de ADN de acuerdo con la Reivindicación 39, en donde dicha célula de mamífero transformada es capaz de expresar un anticuerpo que comprende dos HC y dos LC, en donde la secuencia de aminoácidos de cada HC está dada por la SEQ ID NO: 9, y la secuencia de aminoácidos de cada LC está dada por la SEQ ID NO: 10.
