

Doctor

Jesús Fernel García García

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-297917- -00006-0000

Fecha: 2015-09-02 16:42:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

Asunto: Radicación 13-297917
No.:
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio No.: 6050
Referencia: Respuesta Oficio de Fondo

Ja

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 80.421.942 de Bogotá y con la tarjeta profesional No. 74.555 del Consejo Superior de la Judicatura, en calidad de apoderado de la sociedad solicitante **MACROGENICS, INC.**, doy respuesta al **Oficio No. 6050**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y de acuerdo con los siguientes argumentos:

4. Reivindicaciones relativas a un uso (Art 14 D 486)

Las Reivindicaciones 16 a 18, objetadas bajo el Artículo 14 han sido eliminadas.

5. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

Las Reivindicaciones 16 a 18, objetadas bajo el Artículo 20 han sido eliminadas.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El Examinador ha hecho una serie de objeciones a las reivindicaciones, particularmente, con respecto a las reivindicaciones 1, 5 y 6, el Examinador dice:

“El objeto de las reivindicaciones 1, 5-6, 10-14, no es claro puesto que menciona “Un fragmento que se une al antígeno comprende un dominio VL específico de CD3 del anticuerpo y un dominio VH específico de CD3 del anticuerpo, en donde dicho dominio VL específico y dicho dominio VH específico de CD3 forman un dominio de unión al antígeno capaces de lograr la unión en forma inmuno-específica a ambos epitopes de CD3 humano y a un epítopo del CD3 de un mamífero no humano”, “Un anticuerpo el cual a) carece de función efectora o tiene función efectora reducida; o b) daña la capacidad de la región Fc al unirse a un receptor de Fc”, “La capacidad de lograr la unión en forma inmuno-específica a CD3 y un antígeno de superficie de una célula receptora”, lo cual es considerado un resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características estructurales, que contribuyen a la obtención de ese efecto”.

La Reivindicación 1 objetada define una molécula que se une a CD3 que está definida por específicas secuencias de amino-acido de los dominios VL y VH. La totalidad de los dominios VL y VH definidos comprende residuos de marcos que comparten distintas modificaciones en porciones de los mismos. De hecho, las regiones VL y VH definidas comparten 100% de identidad a través de porciones novedosas de las regiones de marco 1 y 3. Además, tal como se demuestra en el capítulo descriptivo, las variantes VH y VL definidas son funcionalmente intercambiables (ver los Ejemplos 3 y 5 de la Descripción). Esto es, cualquiera de las variantes humanizadas VH descriptas puede ser apareada con cualquiera de las

variantes VL para generar un anticuerpo funcional anti-CD3. Por ejemplo, las Figuras 4 y 6 muestran la intercambiabilidad de dominios representativos VL y VH, respectivamente. De esta manera, las variantes humanizadas VH y VL de la reivindicación 1, y de las reivindicaciones dependientes de la misma, comparten una estructura común que es nueva y presenta nivel inventivo frente a las moléculas del arte previo. De acuerdo con esto, la Solicitante sostiene que las reivindicaciones definen suficientes características estructurales por medio de las cuales se logran los objetivos de la invención. El lenguaje utilizado en las reivindicaciones y tan típico de las invenciones del área de la biotecnología y la ingeniería genética es aceptado en la generalidad de las Oficinas de Patente del mundo y, nuevamente, se reconoce que es muy particular y difiere enormemente de las definiciones técnicas de otras áreas.

Con respecto a la reivindicación 5, la misma ha sido reestructurada de acuerdo a los comentarios del Examinador, y más particularmente, ahora define una molécula que se une a CD3 y, ya sea: (A) carece de una región de Fc, o (B) comprende una región de Fc que: (i) carece de función efectora; o (ii) tiene función efectora reducida; o (iii) daña la capacidad de la región Fc de dicho anticuerpo de unirse a un receptor de Fc; en donde dicha carencia de función efectora, dicha reducción en la función efectora, y dicho daño de la capacidad de unión es con relación a la de un receptor de Fc tipo salvaje. En vista de estas modificaciones la Solicitante entiende que se ha dado respuesta satisfactoria a las objeciones del Examinador.

Con respecto a las reivindicaciones 6 y 8, el Examinador dice:

“El objeto de las reivindicaciones 6 y 8 no es claro puesto que pretende definir los dominios *de* la molécula reclamada por medio de letras, pero no proporciona la estructura de los mismos, lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere a la solicitante definir el anticuerpo reclamado a partir de su estructura completa, indicando las SEQ ID NO, los 6

CDRs de las cadenas pesada y ligera o la secuencia aminoácida de las regiones variable y pesada”.

Las reivindicaciones 6 y 8 dependen de la reivindicación 1. Como se ha indicado más arriba la Reivindicación 1 define las específicas secuencias de amino-acido de los dominios VL y VH de la molécula objeto de la presente invención. De esta manera, tal como se define en la reivindicación 6, la estructura de dominio (A) de la primera cadena de polipéptido (que comprende “dicho dominio VL específico de CD3”) y la estructura de dominio (E) de la segunda cadena de polipéptido (que comprende “dicho dominio VH específico de CD3”) están explícitamente definidas por la secuencia de aminoácidos, tal como se define en la reivindicación 1. Más aun, la reivindicación 6 define que los dominios (A) y (E) se asocian para formar el dominio que se une al antígeno que es capaz de lograr la unión en forma inmuno-específica con ambos CD3 humano y CD3 de un mamífero no humano (consistente con la reivindicación 1). La Solicitante entiende que dicha estructura es novedosa e inventiva a la luz del conocimiento de las moléculas del arte previo (esto se explicará más detalladamente debajo). Por lo tanto, se le solicita al Examinador considere subsanadas las objeciones consideradas anteriormente.

Con respecto a las reivindicaciones 1 a 4 y 6 a 14, el examinador objeta la definición de “la molécula o diacuerpo” e indica que “dicha molécula o diacuerpo corresponden a un anticuerpo”. El Examinador sugiere encabezar las reivindicaciones como anticuerpo y mencionar las características esenciales del anticuerpo, es decir, la secuencia aminoácida de las regiones variable. Con respecto a esto vale destacar que el capítulo descriptivo ya aclara estos aspectos en el párrafo [0047] que dice:

[0047] *Como se usa en este documento, el término “Molécula que se une a CD3” denota una molécula capaz de unión inmuno-específica a ambos CD3 humano y al CD3 de un mamífero no humano a través de por lo menos*

un sitio de reconocimiento de los antígenos (por ej., un dominio de un anticuerpo que se une al antígeno) ubicado en la región variable de la molécula. Como se usa en este documento dicha capacidad para unirse inmunológicamente en forma específica a ambos CD3 humano y al CD3 de un mamífero no humano no tiene la finalidad de denotar una capacidad de un dominio de unión al antígeno individual de unirse en forma simultánea a ambas de dichas CD3 moléculas, sino más bien que dicho dominio de unión al antígeno exhibe reactividad cruzada de manera tal que se unirá inmunológicamente en forma específica a human CD3 cuando se incuba en la presencia de human CD3 y se unirá inmunológicamente en forma específica al CD3 de un mamífero no humano cuando se incuba en la presencia de dicho CD3 de mamífero no humano.

De acuerdo con las realizaciones descriptas de la presente invención la molécula que se une a CD3 puede ser un anticuerpo o fragmento del mismo que se une al antígeno, en algunas implementaciones, y un diacuerpo en otras implementaciones. Esto puede leerse en el párrafo [0048] del Capítulo Descriptivo, que dice:

[0048] *Como se usa en este documento, el término "Molécula que se une a CD3" abarca no sólo anticuerpos monoclonales o policlonales inactos, sino también fragmentos de los anteriores (tales como Fab, Fab', F(ab')₂ Fv), cadena simple (ScFv), mutantes de los anteriores, variantes naturales, proteínas de fusión que comprenden una porción de anticuerpo con un sitio de reconocimiento del antígeno de la especificidad requerida, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, "BiTEs[®]," moléculas de diacuerpo "DART[™]" y cualquier otra configuración útil de la molécula de inmunoglobulina que comprende un sitio de*

*reconocimiento del antígeno de la especificidad
requerida.*

Por lo tanto, la Solicitante entiende que la definición "molécula que se une a CD3" es clara y se encuentra soportada en la descripción por lo cual se le solicita al Examinador la reconsideración de su objeción.

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

El Examinador indica que las reivindicaciones carecen de unidad de invención porque la solicitud incluye dos grupos de inventos, el Grupo 1 dirigido a moléculas que incluyen los dominios VL y VH definidos en la subsección (I) de la Reivindicación 1, y el Grupo 2 dirigido a moléculas que incluyen los dominios VL y VH definidos en la subsección (II) de la Reivindicación 1.

Con el fin de hacer más expedito el trámite, la Solicitante ha modificado la reivindicación 1 que ahora se presenta cancelando la subsección (II) según se había presentado. De acuerdo con esto, las Reivindicaciones modificadas definen una molécula que se une a CD3 que comprende un dominio VL específico de CD3 que se selecciona del grupo que consiste de h-mab2 VL-1 (**SEQ ID NO:16**), h-mab2 VL-2 (**SEQ ID NO:18**), h-mab2 VL-3 (**SEQ ID NO:20**), h-mab2 VL-4 (**SEQ ID NO:22**), h-mab2 VL-5 (**SEQ ID NO:24**), h-mab2 VL-6 (**SEQ ID NO:26**), h-mab2 VL-7 (**SEQ ID NO:28**), h-mab2 VL-8 (**SEQ ID NO:30**), h-mab2 VL-9 (**SEQ ID NO:32**), y h-mab2 VL-10 (**SEQ ID NO:34**); y un dominio VL específico de CD3 que se selecciona del grupo que consiste de h-mab2 VH-1 (**SEQ ID NO:36**), h-mab2 VH-2 (**SEQ ID NO:38**), h-mab2 VH-3 (**SEQ ID NO:40**), h-mab2 VH-4 (**SEQ ID NO:42**), h-mab2 VH-5 (**SEQ ID NO:44**), h-mab2 VH-6 (**SEQ ID NO:46**), h-mab2 VH-6L (**SEQ ID NO:54**), h-mab2 VH-7 (**SEQ ID NO:48**), h-mab2 VH-8 (**SEQ ID NO:50**), h-mab2 VH-8L (**SEQ ID NO:55**), h-mab2 VH-8 di-1 (**SEQ ID NO:56**), h-mab2 VH-8 di-2 (**SEQ ID NO:57**), h-mab2 VH-6M (**SEQ ID NO:72**), h-mab2 VH-8M

(SEQ ID NO:74), h-mab2 VH-2k (SEQ ID NO:87), y h-mab2 VH-5k (SEQ ID NO:88).

Hechas estas modificaciones la Solicitante entiende que se ha dado respuesta satisfactoria a las objeciones referidas a Unidad de Invención.

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

El Examinador sostiene que las reivindicaciones carecen de Nivel Inventivo debido a los Documentos:

D1: US 2009/0252683 de Kischelet *al.*; y

D2: US 2010/0150918 de Kufer *et al.*

Tal como surge del Oficio del Examinador, queda claro que D1 no divulga una molécula que incluya los dominios VL y VH que incluyan las específicas secuencias de aminoácidos que se definen en las presentes reivindicaciones. Sin embargo, el Examinador sostiene que las reivindicaciones no definen características que provean un efecto técnico inesperado en comparación con los anticuerpos que se unen a CD3 que se describen en D1. Además, el Examinador sostiene que D2 divulga modificaciones de polipéptidos para mejorar la capacidad de unión, y a polipéptidos capaces de unirse tanto a epítopes CD3 humanos como no humanos. La Solicitante disiente respetuosamente con el Examinador.

La presente invención está dirigida a variantes humanizadas de dos diferentes anticuerpos anti-CD3 murinos (mAb2 y mAb1). Las cadenas variables ligera y pesada de cada anticuerpo murino fueron humanizadas para generar variantes humanizadas VL y VH. La totalidad de los dominios VL y VH definidos comprende residuos de marcos que son distintos a los anticuerpos anti-CD3 humanizados descritos en D1 y D2 y cualquier otro arte previo.

Más aun, las regiones de marco de **todas** las variantes mAbs definidas **comparten distintas características estructurales** en porciones de

las mismas. En este sentido, las regiones VL y VH definidas comparten el **100% de identidad** a través de las novedosas porciones de las regiones de marco 1 y 3. De hecho, las secuencias de aminoácidos de todos los dominios VL definidos comprenden idénticas regiones de marco 1, 3 y 4. Con referencia a la numeración del residuo SEQ ID, todos los dominios VL incluyen modificaciones en los residuos 8, 12 y 16 en la región de marco 1; todos los dominios VL incluyen modificaciones en los residuos 59, 60, 69, 71, 82, 87 y 89 en la región de marco 3, y todos los dominios VL incluyen modificaciones en los residuos 38 o 43 en la región de marco 2.

Además, continuando con la referencia a la numeración del residuo SEQ ID, las secuencias de aminoácidos de todos los dominios VH comprenden modificaciones en los residuos 3, 5, 15 y 19 en la región de marco 1; todos los dominios VH comprenden modificaciones en los residuos 78, 79, 80 y 95 en la región de marco 3, y todos los dominios VH comprenden modificaciones en el residuo 125 en la región de marco 4. Ver Capítulo Descriptivo, párrafos [00206]-[00242], [00251]-00260], [00274]-[00275]. Ver también la Tabla 2. De esta manera, todas las variantes VL y VH definidas incluyen una estructura común que es novedosa en comparación con los anticuerpos anti-CD3 descritos en D1, D2 y cualquier otro arte previo.

Además, tal como se demuestra en el capítulo descriptivo, las variantes VH y VL de mAb2 definidas son **funcionalmente intercambiables** (ver los Ejemplos 3 y 5 de la Descripción). Esto es, cualquiera de las variantes humanizadas VH descritas puede ser apareada con cualquiera de las variantes VL para generar un anticuerpo funcional anti-CD3. Por ejemplo, las Figuras 4 y 6 muestran la intercambiabilidad de dominios representativos VL y VH, respectivamente. Los Documentos D1 y D2 no divulgan estas características.

Debido a la naturaleza fundamental de CD3 en el inicio de la respuesta anti-antigénica, los anticuerpos monoclonales contra este receptor CD3 se han propuesto porque son capaces de bloquear o por lo menos modular el proceso inmune y de este modo como agentes para el tratamiento de

enfermedad autoinmune y/o inflamatoria (Ver párrafo [0009]). Sin embargo, dichas terapias anti-CD3 **no han demostrado** ser lo suficientemente específicas para evitar efectos colaterales en todos los individuos (Ver párrafo [0010]). En particular, se ha encontrado que los anticuerpos terapéuticos del arte previo dirigidos a CD3 han sido problemáticos cuando se emplearon en administración reiterada, provocando inmunosupresión severa, que es indeseable para el tratamiento prolongado de una enfermedad autoinmune crónica. La principal complicación de la terapia inmunosupresora severa es la infección. La inmunosupresión sistémica también puede estar acompañada por efectos indeseables tóxicos y una reducción en los niveles de células madre hematopoyéticas. Además, los pacientes que reciben terapias con frecuencia desarrollan niveles significativos de anticuerpos anti-ratón humano (HAMA), anticuerpos anti-quiméricos humanos (HACA) y respuestas anti-idiotípicas, lo que puede limitar los tratamientos reiterados cuando termina la remisión. Ver párrafo [0163] del Capítulo Descriptivo.

De acuerdo con esto, existe la necesidad de nuevos anticuerpos terapéuticos anti-CD3. La Solicitante sostiene que las moléculas de la presente invención solucionan los problemas de los anticuerpos del arte previo. Más aun, debido a su nueva estructura y reactividad cruzada con CD3 no humanos (lo que permite una dosificación más precisa y generadora de respuesta), las moléculas anti-CD3 de la presente invención encuentran particular utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmune.

Por lo tanto, la Solicitante está convencida de que las moléculas que se unen a CD3, tal cual están reivindicadas, son nuevas y tienen nivel inventivo en comparación con aquellas moléculas divulgadas en los documentos del arte previo.

Por todo lo anterior y a la luz de las nuevas reivindicaciones se solicita la reconsideración de las objeciones emitidas y la subsecuente concesión de la presente solicitud.

Anexos

1. Adjunto a la presente contestación, el capítulo de reivindicaciones ajustado de acuerdo con las recomendaciones del Examinador.

Notificaciones

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico dbotero@gpzlegal.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S. de la J.

dbd Adjunto: Lo anunciado

REIVINDICACIONES

Reivindicación 1. Una molécula que se une a CD3 que comprende un fragmento que se une al antígeno de un anticuerpo, en donde dicho fragmento que se une al antígeno comprende un dominio VL específico de CD3 del anticuerpo y un dominio VH específico de CD3 del anticuerpo, en donde dicho dominio VL específico de CD3 y dicho dominio VH específico de CD3 forman un dominio de unión al antígeno capaces de lograr la unión en forma inmuno-específica a ambos un epítipo de CD3 humano y a un epítipo del CD3 de un mamífero no humano, en donde:

- (I) dicho dominio VL específico de CD3 se selecciona del grupo que consiste en h-mab2 VL-1 (**SEC ID NRO.:16**), h-mab2 VL-2 (**SEC ID NRO.:18**), h-mab2 VL-3 (**SEC ID NRO.:20**), h-mab2 VL-4 (**SEC ID NRO.:22**), h-mab2 VL-5 (**SEC ID NRO.:24**), h-mab2 VL-6 (**SEC ID NRO.:26**), h-mab2 VL-7 (**SEC ID NRO.:28**), h-mab2 VL-8 (**SEC ID NRO.:30**), h-mab2 VL-9 (**SEC ID NRO.:32**), y h-mab2 VL-10 (**SEC ID NRO.:34**), y
- (II) dicho dominio VH específico de CD3 se selecciona del grupo que consiste en h-mab2 VH-1 (**SEC ID NRO.:36**), h-mab2 VH-2 (**SEC ID NRO.:38**), h-mab2 VH-3 (**SEC ID NRO.:40**), h-mab2 VH-4 (**SEC ID NRO.:42**), h-mab2 VH-5 (**SEC ID NRO.:44**), h-mab2 VH-6 (**SEC ID NRO.:46**), h-mab2 VH-6L (**SEC ID NRO.:54**), h-mab2 VH-7 (**SEC ID NRO.:48**), h-mab2 VH-8 (**SEC ID NRO.:50**), h-mab2 VH-8L (**SEC ID NRO.:55**), h-mab2 VH-8 di-1 (**SEC ID NRO.:56**), h-mab2 VH-8 di-2 (**SEC ID NRO.:57**), h-mab2 VH-6M (**SEC ID NRO.:72**), h-mab2 VH-8M (**SEC ID NRO.:74**), h-mab2 VH-2k (**SEC ID NRO.:87**), y h-mab2 VH-5k (**SEC ID NRO.:88**).

Reivindicación 2. La molécula que se une a CD3 de la reivindicación 1, en donde dicho dominio VL específico de CD3 es h-mab2 VL-6 (**SEC ID NRO.:26**).

Reivindicación 3. La molécula que se une a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde dicho dominio VH específico de CD3 es h-mab2 VH-8 (**SEC ID NRO.:50**), h-mab2 VH-4 (**SEC ID NRO.:42**), o h-mab2 VH-2k (**SEC ID NRO.:87**).

Reivindicación 4. La molécula que se une a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha molécula es un anticuerpo.

Reivindicación 5 El anticuerpo que se une a CD3 de la reivindicación 4, en donde dicho anticuerpo:

(A) carece de una región de Fc, o

(B) comprende una región de Fc que:

(i) carece de función efectora; o

(ii) tiene función efectora reducida; o

(iii) daña la capacidad de la región Fc de dicho anticuerpo de unirse a un receptor de Fc;

en donde dicha carencia de función efectora, dicha reducción en la función efectora, y dicho daño de la capacidad de unión es con relación a la de un receptor de Fc tipo salvaje.

Reivindicación 6. La molécula que se une a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha molécula es un diacuerpo que se une a CD3 que comprende una primera cadena de polipéptido y una segunda cadena de polipéptido, dichas cadenas están unidas en forma covalente entre sí, en donde:

(I) dicha primera cadena de polipéptido comprende un término amino y un término carboxi y de término N a término C:

(i) un dominio (A) que comprende dicho dominio VL específico de CD3;

(ii) un dominio (B) que comprende una región de unión de un dominio variable de cadena pesada de una segunda inmunoglobulina (VH2); y

(iii) un dominio (C);

en donde dichos dominios (A) y (B) no se asocian entre sí para formar un sitio que se une al epítipo;

y

(II) dicha segunda cadena de polipéptido comprende un término amino y un término carboxi y de término N a término C:

(i) un dominio (D) que comprende una región de unión de un dominio variable de cadena liviana de dicha segunda inmunoglobulina (VL2);

(ii) un dominio (E) que comprende dicho segundo dominio VH específico de CD3;

y

(iii) un dominio (F);

en donde dichos dominios (D) y (E) no se asocian entre sí para formar un sitio que se une al epítotope; y

en donde:

- (1) dichos dominios (A) y (E) se asocian para formar dicho dominio que se une al antígeno que es capaz de lograr la unión en forma inmunoespecífica a ambos CD3 humano y al CD3 de un mamífero no humano;
- (2) dichos dominios (B) y (D) se asocian para formar un sitio de unión que se une en forma inmunoespecífica a un segundo epítotope, dicho segundo epítotope es diferente del epítotope CD3 unido por el dominio de unión al antígeno formado a partir de dicha asociación de dichos dominios (A) y (E); y
- (3) dichos dominios (C) y (F) se asocian entre sí en forma covalente.

Reivindicación 7. El diacuerpo que se une a CD3 de la reivindicación 6, en donde dicho segundo epítotope no es un epítotope de CD3.

Reivindicación 8. El diacuerpo que se une a CD3 de la reivindicación 6, en donde dicho segundo epítotope es un epítotope de CD3 que es diferente del epítotope de CD3 unido por el dominio de unión al antígeno formado a partir de dicha asociación de dichos dominios (A) y (E).

Reivindicación 9. La molécula que se une a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 4-5, o el diacuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 6-8 que está inmunizado.

Reivindicación 10. La molécula que se une a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 9 o el diacuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 6-9 que es capaz de lograr la unión en forma inmunoespecífica a CD3 y a fluoresceína.

Reivindicación 11. La molécula que se une a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 9 o el diacuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 6-9, que es capaz de lograr la unión en forma inmunoespecífica a ambos: (i) CD3 y (ii) (a) un antígeno del tumor, o (ii) (b) un antígeno de la superficie de una célula, receptor o ligando del receptor.

Reivindicación 12. La molécula que se une a CD3 o diacuerpo de la reivindicación 11, en

donde dicha molécula o diacuerpo es capaz de lograr la unión en forma inmuno-específica a CD3 y a un antígeno del tumor expresado en una célula tumoral, en donde dicha célula de tumor es una célula tumoral de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de la cavidad oral, cáncer de faringe, cáncer de esófago, cáncer de laringe, cáncer de hueso, cáncer de piel, melanoma, cáncer de útero, cáncer de testículo, cáncer de vesícula, cáncer de riñón, cáncer de cerebro, glioblastoma, cáncer de tiroides, linfoma, mieloma y leucemia.

Reivindicación 13. La molécula que se une a CD3 o diacuerpo de la reivindicación 11, en donde dicha molécula o diacuerpo es capaz de lograr la unión en forma inmuno-específica a CD3 y un antígeno de superficie de una célula, receptor o ligando del receptor, en donde dicho antígeno de la superficie celular, receptor o ligando del receptor es HER2/neu, B7-H3, CD20, PSMA, IGF-1R., Ep-CAM, o es una molécula involucrada en la asociación de célula T - célula B que conduce una célula T o activación de células B en una respuesta inmunológica adaptativa.

Reivindicación 14. La molécula que se une a CD3 o diacuerpo de la reivindicación 13, en donde dicha molécula o diacuerpo es capaz de lograr la unión en forma inmuno-específica a CD3 y a una molécula involucrada en dicha asociación célula T – célula B y dicha molécula involucrada en dicha asociación célula T – célula B se selecciona del grupo que consiste en CD19, CD20, CD22, CD23, CD27, CD32B, CD38, CD40, CD79a, CD79b, CD80, CD86, LFA-I, LFA-3 y CFA-I.

Reivindicación 15. Una composición farmacéutica que comprende la molécula que se une a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 9-14, el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 4-5 , o el diacuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 6-14 , y un vehículo, excipiente o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.