

REVINDICACIONES

1. Un diacuerpo Fc monovalente biespecífico CD19 x CD3 capaz de unión específica a CD19 y CD3, en donde el diacuerpo comprende una primera, una segunda y una tercera cadena de polipéptido, en el que las cadenas de polipéptido forman un complejo unido covalentemente, y caracterizado porque:

I. la primera cadena de polipéptido se comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal:

A. un Dominio IA, que comprende

- 10 (1) un sub-Dominio (IA1), que comprende un Dominio VL capaz de unir a ya sea CD19 (VL_{CD19}) o CD3 (VL_{CD3}); y
- (2) un sub-Dominio (IA2), que comprende un Dominio VH capaz de unir a ya sea CD19 (VH_{CD19}) o CD3 (VH_{CD3});
- 15

en donde los sub-Dominios IA1 y IA2 se separan del otro mediante un enlazador de polipéptido, y son ya sea

- (a) VL_{CD19} y VH_{CD3}; o
- 20 (b) VL_{CD3} y VH_{CD19};

B. un Dominio IB, que comprende un Dominio Heterodímero-Promotor cargado, en donde el Dominio IB se separa del Dominio IA por un enlazador de polipéptido;

25 C. un Dominio IC, que comprende un Dominio

CH2-CH3 de un anticuerpo; y

II. la segunda cadena de polipéptido comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal:

A. un Dominio IIA, que comprende

5 (1) un sub-Dominio (IIA1), que comprende un Dominio VL capaz de unir a ya sea CD19 (VL_{CD19}) o CD3 (VL_{CD3}); y

(2) un sub-Dominio (IIA2), que comprende un Dominio VH capaz de unir a ya sea
10 CD19 (VH_{CD19}) o CD3 (VH_{CD3});

en donde los sub-Dominios IIA1 y IIA2 se separan del otro mediante un enlazador de polipéptido, y son:

(a) VL_{CD19} y VH_{CD3}, si los sub-Dominios
15 IA1 y IA2 con VL_{CD3} y VH_{CD19}; o

(b) VL_{CD3} y VH_{CD19}, si los sub-Dominios IA1 y IA2 son VL_{CD19} y VH_{CD3};

B. un Dominio IIB, que comprende un Dominio Promotor de Heterodímero cargado, en donde
20 el Dominio IIB se separa del Dominio IIA por un enlazador de polipéptido, y en donde el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IB y el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del
25 Dominio IIB tienen cargas opuestas; y

III. la tercera cadena de polipéptido comprende, en la dirección de la N-terminal a la C-terminal un Dominio IIIC que comprende un Dominio CH2-CH3 de un anticuerpo;

5 en donde los dominios VL_{CD19} y VH_{CD19} forman un dominio de enlace de CD19, y los dominios VL_{CD3} y VH_{CD3} forman un dominio CD3 de enlace; y los Dominios CH2-CH3 de la primera y tercera cadenas de polipéptido forman un dominio Fc capaz de unir al receptor Fc, por lo
10 que forman el diacuerpo monovalente bi-específico CD19 x CD3.

2. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

- (A) los Dominios IB y IIB cada uno comprende un residuo
15 de cisteína que se une covalentemente a la cadena de polipéptido a la segunda cadena de polipéptido mediante un enlace de disulfuro; y
- (B) los Dominios IC y IIIC comprenden cada uno un residuo de cisteína que se une covalentemente a
20 la primera cadena de polipéptido a la tercera cadena de polipéptido a través de un enlace disulfuro.

3. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2,
25 caracterizado porque VL_{CD19} tiene la secuencia de amino ácido de

SEQ ID NO:17 y VH_{CD19} tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:21**.

4. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque VL_{CD3} tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:25** y VH_{CD3} tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:29**.

5. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el Dominio CH2-CH3 del Dominio IC tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:15** y el Dominio CH2-CH3 del Dominio IIIC tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:16**.

6: El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque:

(A) el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IB tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:10** y Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IIB tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:11**; o

(B) el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IB tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:12** y el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IIB tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:13**.

7. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque:

- 5 (A) la primera cadena de polipéptido tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:35;**
- (B) la segunda cadena de polipéptido tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:37;** y
- (C) la tercera cadena de polipéptido tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:39.**

10 8. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque es capaz de reacción transversa con tanto el humano y primate CD19 y CD3.

15 9. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado por el uso como un farmacéutico.

20 10. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con la reivindicación 8, el uso en el tratamiento de una enfermedad o padecimiento asociados con o caracterizado por la expresión de CD19.

11. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con la reivindicación 10, en donde la enfermedad o padecimiento asociados con o caracterizado por la expresión de CD19 es cáncer.

25 12. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x

CD3 de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de: leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), incluyendo crisis blástica de CML y oncogén de Abelson asociado
 5 con CML (traslocación de Bcr-ABL), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia linfoblástica B aguda (B-ALL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica (CLL), incluyendo síndrome de Richter o transformación de Richter de CLL, leucemia de células pilosas
 10 (HCL), neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides (BPDCN), linfomas non-Hodgkin (NHL), incluyendo leucemia de células de manto (MCL), y linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Hodgkin, mastocitosis sistémica, y linfoma de Burkitt.

13. Un complejo de polipéptido asociado
 15 covalentemente, caracterizado porque el complejo de polipéptido comprende una primera cadena de polipéptido y una segunda cadena de polipéptido, en donde:

- (A) la primera cadena de polipéptido comprende un polipéptido que tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:2** unida a un Dominio Promotor de Heterodímero que tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:12**; y
- (B) la segunda cadena de polipéptido comprende un polipéptido que tiene la secuencia de amino
 25 ácido de **SEQ ID NO:2** unida a un Dominio

Promotor de Heterodímero que tiene la
secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:13**;
en donde los Dominios promotores de Heterodímero
de la primera cadena de polipéptido y los Dominios Promotores de
5 Heterodímero de la segunda cadena de polipéptido se unen
covalentemente a otro mediante un enlace de disulfuro.

14. Una composición farmacéutica caracterizada porque
comprende el diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3
de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un
10 portador fisiológicamente aceptable.

15. El uso de la composición farmacéutica de
conformidad con la reivindicación 14, en el tratamiento de una
enfermedad o padecimiento asociados con o caracterizado por la
expresión de CD19.

16. El uso de conformidad con la reivindicación 15, en
donde la enfermedad o padecimiento asociados con o caracterizado
por la expresión de CD19 es cáncer.

17. El uso de conformidad con la reivindicación 16, en
donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste de: leucemia
20 mieloide aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML),
incluyendo crisis blástica de CML y oncogén de Abelson asociado
con CML (traslocación de Bcr-ABL), síndrome mielodisplásico
(MDS), leucemia linfoblástica B aguda (B-ALL), linfoma difuso de
células B grandes (DLBCL), linfoma folicular, leucemia
25 linfocítica crónica (CLL), incluyendo síndrome de Richter o

transformación de Richter de CLL, leucemia de células pilosas (HCL), neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides (BPDCN), linfomas non-Hodgkin (NHL), incluyendo leucemia de células de manto (MCL), y linfoma linfocítico pequeño (SLL),
5 linfoma de Hodgkin, mastocitosis sistémica, y linfoma de Burkitt.