

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Examen de Forma)

1. Un diacuerpo heterodimérico biespecífico capaz de unirse en forma específica a un epítipo de P-cadherina y a un epítipo de CD3 que comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, en donde:

- a. el primer polipéptido comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal:
 - i. un Dominio 1, que comprende un sub-Dominio 1A y un sub-Dominio 1B, y
 - ii. un primer dominio promotor del heterodímero; y
- b. la segunda cadena polipeptídica comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal:
 - i. un Dominio 2, que comprende un sub-Dominio 2A y un sub-Dominio 2B y
 - ii. un segundo dominio promotor del heterodímero, y

en donde el sub-Dominio 1A y el sub-Dominio 2A forman un dominio de unión VL/VH de P-cadherina que comprende un dominio variable pesado (VH) de un anticuerpo anti-P-cadherina (VH de P-CAD) y un dominio variable liviano (VL) de un anticuerpo anti-P-cadherina (VL de P-CAD), y el sub-Dominio 1B y el sub-Dominio 2B forman un dominio de unión VL/VH de CD3 que comprende un dominio VL de un anticuerpo anti-CD3 (VL de CD3) y un dominio de unión a VH de un anticuerpo anti-CD3 (VH de CD3); o

en donde el sub-Dominio 1A y el sub-Dominio 2A forman un dominio de unión VL/VH de CD3 que comprende una VL de CD3 y una VH de CD3, y el sub-Dominio 1B y el sub-Dominio 2B forman un dominio de unión VL/VH de P-cadherina que comprende una VH de P-CAD y una VL de P-CAD.

2. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 1, en donde el sub-Dominio 1A comprende una VL de P-CAD o una VL de CD3, y el sub-Dominio 1B comprende una VH de P-CAD, si el sub-Dominio 1A comprende una VL de CD3, o una VH de CD3, si el sub-Dominio 1A comprende una VL de P-CAD; y en donde el sub-Dominio 2B comprende una VL de P-CAD o una VL de CD3 de acuerdo con el dominio de VL

seleccionado para el sub-Dominio 1A, y el sub-Dominio 2A comprende una VH de P-CAD, si el sub-Dominio 2B comprende una VL de CD3, o una VH de CD3, si el sub-Dominio 2B comprende una VL de P-CAD.

3. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 1 o 2, en donde el sub-Dominio 1A comprende una VL de P-CAD y el sub-Dominio 1B comprende una VH de CD3, y el sub-Dominio 2B comprende una VL de CD3 y el sub-Dominio 2A comprende una VH de P-CAD.

4. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 1 o 2, en donde el sub-Dominio 1A comprende una VL de CD3 y el sub-Dominio 1B comprende una VH de P-CAD, y el sub-Dominio 2B comprende una VL de P-CAD y el sub-Dominio 2A, un VH de CD3.

5. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 1, en donde el sub-Dominio 1A comprende una VH de P-CAD o una VH de CD3, y el sub-Dominio 1B comprende una VL de P-CAD, si el sub-Dominio 1A comprende una VH de CD3, o una VL de CD3, si el sub-Dominio 1A comprende una VH de P-CAD; y en donde el sub-Dominio 2B comprende una VH de P-CAD o una VH de CD3 de acuerdo con el dominio VH seleccionado para el sub-Dominio 1A, y el sub-Dominio 2A comprende una VL de P-CAD, si el sub-Dominio 2B comprende una VH de CD3, o una VL de CD3, si el sub-Dominio 2B comprende una VH de P-CAD.

6. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 1 o 5, en donde el sub-Dominio 1A comprende una VH de P-CAD y el sub-Dominio 1B comprende una VL de CD3, y el sub-Dominio 2B comprende una VH de CD3 y el sub-Dominio 2A comprende una VL de P-CAD.

7. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 1 o 5, en donde el sub-Dominio 1A comprende una VH de CD3 y el sub-Dominio 1B comprende una VL de P-CAD, y el sub-Dominio 2B comprende una VH de P-CAD y el sub-Dominio 2A comprende una VL de CD3.

8. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en donde el primer dominio promotor del heterodímero y el segundo dominio promotor del heterodímero comprenden una región Fc de IgG que comprende un Dominio CH2 y un CH3, en donde la secuencia de aminoácidos del dominio CH2 y/o el dominio CH3 comprende al menos una modificación de aminoácidos, en comparación con una región Fc de IgG de tipo silvestre, para formar un botón o un ojal.
9. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 8, en donde el primer dominio promotor del heterodímero y el segundo dominio promotor del heterodímero no son ambos botones o ambos ojales; y/o en donde el primer dominio promotor del heterodímero y el segundo dominio promotor del heterodímero forman una región Fc de la inmunoglobulina IgG.
10. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 8 o 9, en donde la región Fc de IgG que forma el botón comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 63, y la región Fc de IgG que forma el ojal comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 64.
11. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en donde el primer dominio promotor del heterodímero y el segundo dominio promotor del heterodímero comprenden una región de la espiral E que comprende ácido glutámico y una espiral alfa-helicoidal cargada negativamente o una región de la espiral K que comprende lisina y una espiral helicoidal cargada positivamente; y en donde el primer dominio promotor del heterodímero y el segundo dominio promotor del heterodímero no son regiones de la espiral E o regiones de la espiral K.
12. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 11, en donde la región de la espiral E comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 61, y la región de la espiral K comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 62.
13. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-12,

en donde el sub-Dominio 1A y el sub-Dominio 1B se unen mediante un ligador de glicina-serina (Ligador 1), y el sub-Dominio 2B y el sub-Dominio 2A se unen mediante un ligador de glicina-serina (Ligador 1).

14. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 13, en donde el Ligador de glicina-serina (Ligador 1) comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 68 o SEQ ID NO: 69.

15. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-14, en donde el sub-Dominio 1A y el sub-Dominio 1B no se asocian para formar un dominio de unión al epítipo VL/VH, y el sub-Dominio 2B y el sub-Dominio 2A no se asocian para formar un dominio de unión al epítipo VL/VH.

16. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-15, en donde el primer dominio promotor del heterodímero comprende un ligador de cisteína (Ligador 2) en el sub-Dominio 1B y/o el segundo dominio promotor del heterodímero comprende un ligador de cisteína (Ligador 2) en el sub-Dominio 2A.

17. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 16, en donde el Ligador 2 del primer dominio promotor del heterodímero y/o el segundo dominio promotor del heterodímero también comprende al menos un residuo de glicina.

18. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 17, en donde el Ligador 2 del primer dominio promotor del heterodímero y/o el segundo dominio promotor del heterodímero comprende una secuencia de la GFNRGEC (SEQ ID NO: 70), GVEPKSC (SEQ ID NO: 71), GGCGGG (SEQ ID NO: 72), GCPPCP (SEQ ID NO: 73), GGTGGCPPCP (SEQ ID NO: 74), GEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 75) o GGTGGGEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 76).

19. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 18, en donde el Ligador 2 del primer dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GCPPCP (SEQ ID NO: 73), GGTGGCPPCP (SEQ ID NO: 74), GEPKSSDKTHTCPPCP

(SEQ ID NO: 75) o GGTGGGEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 76), y el Ligador 2 del segundo dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GCPPCP (SEQ ID NO: 73), GGTGGCPPCP (SEQ ID NO: 74), GEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 75) o GGTGGGEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 76).

20. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 18, en donde el Ligador 2 del primer dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GGCGGG (SEQ ID NO: 72), y el Ligador 2 del segundo dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GGCGGG (SEQ ID NO: 72).

21. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 18, en donde el Ligador 2 del primer dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GFNRGEC (SEQ ID NO: 70) y el Ligador 2 del segundo dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GVEPKSC (SEQ ID NO: 71), o el Ligador 2 del primer dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GVEPKSC (SEQ ID NO: 71) y el Ligador 2 del segundo dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GFNRGEC (SEQ ID NO: 70).

22. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-21, en donde el diacuerpo heterodimérico biespecífico:

- a. se une al dominio extracelular 3 (ECD3) de la P-cadherina humana,
- b. se une a un epítipo en P-cadherina, pero no se une a un epítipo en E-cadherina o VE-cadherina, o
- c. se une a un epítipo en P-cadherina humana, pero no se une a un epítipo en P-cadherina de ratón,
- d. demuestra una vida media sérica y tumoral extendida, o
- e. demuestra una EC50 inferior en presencia de niveles de expresión elevados de P-cadherina o niveles de densidad del receptor elevados.

23. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-22, que comprende:

- a. una secuencia de la CDR1 VL de P-CAD que comprende $X_{L1.1}$ - $X_{L1.2}$ - $X_{L1.3}$ - $X_{L1.4}$ - $X_{L1.5}$ - $X_{L1.6}$ - $X_{L1.7}$ - $X_{L1.8}$ - $X_{L1.9}$ - $X_{L1.10}$ - $X_{L1.11}$ - $X_{L1.12}$ - $X_{L1.13}$,
- b. una secuencia de CDR2 VL de P-CAD que comprende $X_{L2.1}$ - $X_{L2.2}$ - $X_{L2.3}$ - $X_{L2.4}$ - $X_{L2.5}$ - $X_{L2.6}$ - $X_{L2.7}$,
- c. una CDR3 VL de P-CAD $X_{L3.1}$ - $X_{L3.2}$ - $X_{L3.3}$ - $X_{L3.4}$ - $X_{L3.5}$ - $X_{L3.6}$ - $X_{L3.7}$ - $X_{L3.8}$ - $X_{L3.9}$ - $X_{L3.10}$ - $X_{L3.11}$,
- d. una secuencia de CDR1 VH de P-CAD que comprende $X_{H1.1}$ - $X_{H1.2}$ - $X_{H1.3}$ - $X_{H1.4}$ - $X_{H1.5}$, $X_{H1.6}$ - $X_{H1.7}$ - $X_{H1.8}$ - $X_{H1.9}$ - $X_{H1.10}$ o $X_{H1.5}$, $X_{H1.6}$ - $X_{H1.7}$ - $X_{H1.8}$ - $X_{H1.9}$ - $X_{H1.10}$,
- e. una secuencia de CDR2 VH de P-CAD que comprende $X_{H2.1}$ - $X_{H2.2}$ - $X_{H2.3}$ - $X_{H2.4}$ - $X_{H2.5}$ - $X_{H2.6}$ - $X_{H2.7}$ - $X_{H2.8}$ - $X_{H2.9}$ - $X_{H2.10}$ o $X_{H2.1}$ - $X_{H2.2}$ - $X_{H2.3}$ - $X_{H2.4}$ - $X_{H2.5}$ - $X_{H2.6}$ - $X_{H2.7}$ - $X_{H2.8}$ - $X_{H2.9}$ - $X_{H2.10}$ - $X_{H2.11}$ - $X_{H2.12}$ - $X_{H2.13}$ - $X_{H2.14}$ - $X_{H2.15}$ - $X_{H2.16}$ - $X_{H2.17}$, y
- f. una secuencia de CDR3 VH de P-CAD que comprende $X_{H3.1}$ - $X_{H3.2}$ - $X_{H3.3}$ - $X_{H3.4}$ - $X_{H3.5}$ - $X_{H3.6}$ - $X_{H3.7}$ - $X_{H3.8}$ - $X_{H3.9}$,

en donde $X_{L3.3}$ es W, $X_{H1.8}$ es G, $X_{H2.5}$ es Y, $X_{H3.1}$ es I, y $X_{H3.7}$ es F.

24. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 23, en donde $X_{L1.8}$ es G, $X_{L2.2}$ es N, $X_{L2.3}$ es N, $X_{L3.2}$ es T, $X_{H2.6}$ es N, $X_{H2.16}$ es Q, $X_{H3.5}$ es N y $X_{H3.9}$ es I.

25. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-24, que comprende:

- a. una CDR1 VL de P-CAD, una CDR2 VL de P-CAD, y una CDR3 VL de P-CAD de una VL de P-CAD que comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 ó 23;
- b. una CDR1 VH de CD3, una CDR2 VH de CD3, y una CDR3 VH de CD3 de una VH de CD3 que comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 45 ó 46;
- c. una CDR1 VL de CD3, una CDR2 VL de CD3, y una CDR3 VL de CD3 de una VL de CD3 que comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 47; y/o
- d. una CDR1 VH de P-CAD, una CDR2 VH de P-CAD, y una CDR3 VH de P-CAD de una VH de P-CAD que comprende una secuencia de la SEQ ID NOS:

2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ó 24.

26. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 25, en donde:
- a. la CDR1 VL de P-CAD comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 35 o 36, la CDR2 VL de P-CAD comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 37 o 38, y la CDR3 VL de P-CAD comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 39, 40, 41, 42, 43 o 44;
 - b. la CDR1 VH de CD3 comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 48, la CDR2 VH de CD3 comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 49 o 50, y la CDR3 VH de CD3 comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 51;
 - c. la CDR1 VL de CD3 comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 55, la CDR2 VL de CD3 comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 56, y la CDR3 VL de CD3 comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 57; y/o
 - d. la CDR1 VH de P-CAD comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 25 ó 33, la CDR2 VH de P-CAD comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 26 ó 34, y una CDR3 VH de P-CAD que comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 27, 28, 29, 30, 31 ó 32.
27. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de las Reivindicaciones 25 o 26, en donde la CDR1 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 35, la CDR2 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37, la CDR3 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 41, la CDR1 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25, la CDR2 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26, y la CDR3 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 28.
28. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de las Reivindicaciones 25 o 26 en donde la CDR1 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 35; la CDR2 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37; y la CDR3 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 42, la CDR1 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25, la CDR2 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26, y la CDR3 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 29.

29. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de las Reivindicaciones 25 o 26 en donde la CDR1 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 35; la CDR2 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37, la CDR3 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 43, la CDR1 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25, la CDR2 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26, y la CDR3 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 30.

30. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de las Reivindicaciones 25 o 26, en donde la CDR1 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 35; la CDR2 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37, la CDR3 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 39, la CDR1 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25, la CDR2 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26, y la CDR3 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 31.

31. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-30, en donde:

- a. la VL de P-CAD comprende una secuencia de las SEQ ID NOS: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 ó 23;
- b. la VH de CD3 comprende una secuencia de las SEQ ID NOS: 45 ó 46;
- c. la VL de CD3 comprende la secuencia de las SEQ ID NO: 47; y
- d. la VH de P-CAD comprende una secuencia de las SEQ ID NOS: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ó 24.

32. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 31, en donde la VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 5, y la VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 6.

33. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 31, en donde la VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 7, y la VH de P-CAD comprende la

secuencia de SEQ ID NO: 8.

34. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 31, en donde la VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 9 y la VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 10.

35. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 31, en donde la VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 15 y la VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 16.

36. Un diacuerpo heterodimérico biespecífico capaz de unirse en forma específica a un epítipo de P-cadherina y a un epítipo de CD3 que comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, en donde la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 90 y la segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 91.

37. Un diacuerpo heterodimérico biespecífico capaz de unirse en forma específica a un epítipo de P-cadherina y a un epítipo de CD3 que comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, en donde la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 92 y la segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 93.

38. Un diacuerpo heterodimérico biespecífico capaz de unirse en forma específica a un epítipo de P-cadherina y a un epítipo de CD3 que comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, en donde la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 88 y la segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 89.

39. Un diacuerpo heterodimérico biespecífico capaz de unirse en forma específica a un epítipo de P-cadherina y a un epítipo de CD3 que comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, en donde la primera cadena polipeptídica

y segunda cadena polipeptídica comprenden las secuencias expuestas en las Figuras 30A, 30B, 31A, 31B, 32A o 32B.

40. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-39, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas están unidas covalentemente entre sí por al menos un enlace disulfuro.

41. Un diacuerpo heterodimérico biespecífico que se une a P-cadherina y compite por la unión al diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-40.

42. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-41 y un portador farmacéuticamente aceptable.

43. Una célula huésped aislada que produce de forma recombinante el diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-41.

44. Un polinucleótido aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-41.

45. Un vector que comprende el polinucleótido de la Reivindicación 44.

46. Un método para producir un diacuerpo heterodimérico biespecífico, que comprende cultivar la célula huésped de la Reivindicación 43 en condiciones que generan la producción del diacuerpo heterodimérico biespecífico y purificar el diacuerpo heterodimérico biespecífico del sobrenadante del cultivo.

47. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-41, en donde una estructura cristalina se ensambla en una estructura esférica compacta estabilizada por una unión disulfuro entre un par de residuos de cisteína que comprende un residuo de cisteína en la posición 239 (Cys²³⁹) del sub-Dominio 1B y un residuo de cisteína en la posición 246 (Cys²⁴⁶) del sub-Dominio 2A; y, en donde el cristal difracta los rayos X

para la determinación de las coordenadas atómicas para proporcionar una resolución mejor de aproximadamente 2,0 Angstrom.

48. Un anticuerpo que se une a P-cadherina, que comprende:

- a. una secuencia de la CDR1 VL de P-CAD que comprende $X_{L1.1}$ - $X_{L1.2}$ - $X_{L1.3}$ - $X_{L1.4}$ - $X_{L1.5}$ - $X_{L1.6}$ - $X_{L1.7}$ - $X_{L1.8}$ - $X_{L1.9}$ - $X_{L1.10}$ - $X_{L1.11}$ - $X_{L1.12}$ - $X_{L1.13}$,
- b. una secuencia de la CDR2 VL de P-CAD que comprende $X_{L2.1}$ - $X_{L2.2}$ - $X_{L2.3}$ - $X_{L2.4}$ - $X_{L2.5}$ - $X_{L2.6}$ - $X_{L2.7}$,
- c. una CDR3 VL de P-CAD $X_{L3.1}$ - $X_{L3.2}$ - $X_{L3.3}$ - $X_{L3.4}$ - $X_{L3.5}$ - $X_{L3.6}$ - $X_{L3.7}$ - $X_{L3.8}$ - $X_{L3.9}$ - $X_{L3.10}$ - $X_{L3.11}$,
- d. una secuencia de la CDR1 VH de P-CAD que comprende $X_{H1.1}$ - $X_{H1.2}$ - $X_{H1.3}$ - $X_{H1.4}$ - $X_{H1.5}$ - $X_{H1.6}$ - $X_{H1.7}$ - $X_{H1.8}$ - $X_{H1.9}$ - $X_{H1.10}$ o $X_{H1.5}$ - $X_{H1.6}$ - $X_{H1.7}$ - $X_{H1.8}$ - $X_{H1.9}$ - $X_{H1.10}$,
- e. una secuencia de la CDR2 VH de P-CAD que comprende $X_{H2.1}$ - $X_{H2.2}$ - $X_{H2.3}$ - $X_{H2.4}$ - $X_{H2.5}$ - $X_{H2.6}$ - $X_{H2.7}$ - $X_{H2.8}$ - $X_{H2.9}$ - $X_{H2.10}$ o $X_{H2.1}$ - $X_{H2.2}$ - $X_{H2.3}$ - $X_{H2.4}$ - $X_{H2.5}$ - $X_{H2.6}$ - $X_{H2.7}$ - $X_{H2.8}$ - $X_{H2.9}$ - $X_{H2.10}$ - $X_{H2.11}$ - $X_{H2.12}$ - $X_{H2.13}$ - $X_{H2.14}$ - $X_{H2.15}$ - $X_{H2.16}$ - $X_{H2.17}$, y
- f. una secuencia de la CDR3 VH de P-CAD que comprende $X_{H3.1}$ - $X_{H3.2}$ - $X_{H3.3}$ - $X_{H3.4}$ - $X_{H3.5}$ - $X_{H3.6}$ - $X_{H3.7}$ - $X_{H3.8}$ - $X_{H3.9}$,

en donde $X_{L3.3}$ es W, $X_{H1.8}$ es G, $X_{H2.5}$ es Y, $X_{H3.1}$ es I, y $X_{H3.7}$ es F.

49. El anticuerpo de la Reivindicación 48, en donde $X_{L1.8}$ es G, $X_{L2.2}$ es N, $X_{L2.3}$ es N, $X_{L3.2}$ es T, $X_{H2.6}$ es N, $X_{H2.16}$ es Q, $X_{H3.5}$ es N y $X_{H3.9}$ es I.

50. El anticuerpo de las Reivindicaciones 48 o 49, que comprende una CDR1 VL de P-CAD, una CDR2 VL de P-CAD, y una CDR3 VL de P-CAD de una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de SEQ ID NOS: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 ó 23 y/o una CDR1 VH de P-CAD, una CDR2 VH de P-CAD, y una CDR3 VH de P-CAD of a región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NOS: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ó 24.

51. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 48 a 50, que comprende:
- a. una CDR1 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 35 o 36,
 - b. una CDR2 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37 o 38,
 - c. una CDR3 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43 o 44,
 - d. una CDR1 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25 ó 33,
 - e. una CDR2 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26 ó 34, y
 - f. una CDR3 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 27, 28, 29, 30, 31 ó 32.
52. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 48 a 51, que comprende:
- a. una CDR1 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 35 o 36,
 - b. una CDR2 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37 o 38,
 - c. una CDR3 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43 o 44,
 - d. una CDR1 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25,
 - e. una CDR2 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26, y
 - f. una CDR3 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 27, 28, 29, 30, 31 ó 32.
53. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 48 a 52, que comprende:
- a. una CDR1 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 35,
 - b. una CDR2 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37,
 - c. una CDR3 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 42,
 - d. una CDR1 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25,

- e. una CDR2 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26, y
- f. una CDR3 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 29.

54. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 48 a 53 , que comprende una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de SEQ ID NOS: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 y 23, y/o una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NOS: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ó 24.

55. El anticuerpo de la Reivindicación 54, que comprende un aminoácido de la región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 5, y/o una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 6.

56. El anticuerpo de la Reivindicación 54, que comprende una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 7, y/o una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 8.

57. El anticuerpo de la Reivindicación 54 , que comprende una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 9 y/o una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 10.

58. El anticuerpo de la Reivindicación 54 , que comprende una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 15 y/o una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 16.

59. Un anticuerpo que se une a P-cadherina y compite por la unión a P-cadherina con el anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 48 a 58.

60. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 48 a 59 y un portador farmacéuticamente aceptable.

61. Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las

Reivindicaciones 48 a 59.

62. Un vector que comprende el ácido nucleico de la Reivindicación 61.

63. Una célula huésped que comprende el vector de la Reivindicación 62.
