

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal aislado anti-CLL1, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:11; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:10; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7.
2. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia SEQ ID NO: 34 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 32.
3. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el anticuerpo comprende uno o varios residuos de aminoácidos de cisteína libre modificados genéticamente.
4. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 3, donde el único o los varios residuos de aminoácidos de cisteína libre modificados genéticamente están ubicados en la cadena ligera.
5. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 3, donde el único o los varios residuos de aminoácidos de cisteína libre modificados genéticamente en la cadena ligera comprenden K149c de acuerdo con la numeración Kabat.
6. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
7. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo que se une a CLL-1.
8. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el

anticuerpo es un anticuerpo IgG1, IgG2a o IgG2b.

9. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1.

10. Una célula hospedadora aislada capaz de producir el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

11. La célula hospedadora aislada de acuerdo con la reivindicación 10, donde la célula hospedadora es una célula hospedadora de mamífero.

12. Un método de producción de un anticuerpo que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 10 por la cual se produce el anticuerpo, y aislar el anticuerpo.

13. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un fármaco citotóxico.

14. Un inmunoconjugado que tiene la fórmula Ab-(L-D)_p, donde:

(a) Ab es el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-9;

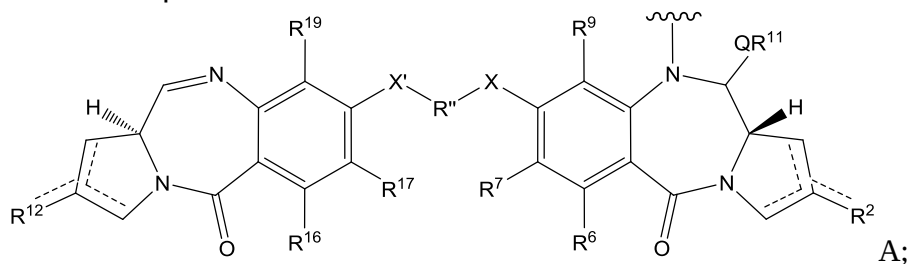
(b) L es un ligando que enlaza Ab a D;

(c) D es un fármaco citotóxico; y

(d) p está comprendido entre 1 y 8.

15. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, donde el fármaco citotóxico se selecciona entre un maitansinoide, una caliqueamicina, una pirrolobenzodiazepina y un derivado de nemorrubicina.

16. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 14, donde D es una pirrolobenzodiazepina de Fórmula A:



donde las líneas punteadas indican la presencia opcional de un doble enlace entre C1 y C2 o C2 y C3;

R^2 se selecciona entre H, OH, =O, =CH₂, CN, R, OR, =CH-R^D, =C(R^D)₂, O-SO₂-R, CO₂R y COR, y se selecciona además opcionalmente entre halo o dihalo, donde R^D se selecciona independientemente entre R, CO₂R, COR, CHO, CO₂H, y halo;

R^6 y R^9 se seleccionan independientemente entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn y halo;

R^7 se selecciona entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn y halo;

Q se selecciona entre O, S y NH; y R^{11} es H, o R o, cuando Q es O, y R^{11} es SO₃M, donde M es un catión metálico;

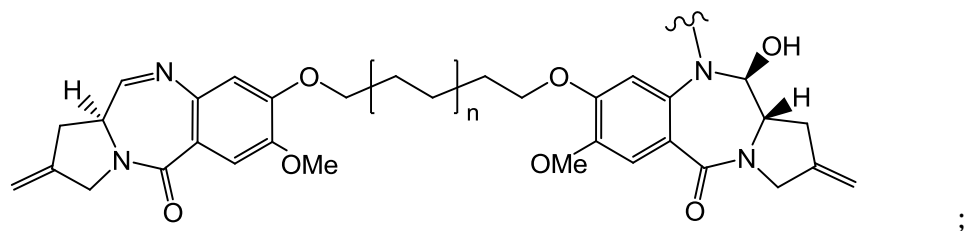
R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre grupos alquilo C₁₋₈, heterociclilo C₃₋₈ y arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituidos, y opcionalmente en relación con el grupo NRR', R y R' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^{12} , R^{16} , R^{19} y R^{17} son como se definió para R^2 , R^6 , R^9 y R^7 respectivamente;

R" es un grupo alquilenos C₃₋₁₂ cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos que están opcionalmente sustituidos; y

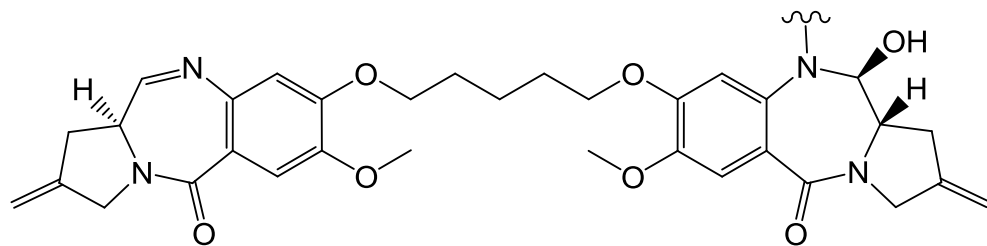
X y X' se seleccionan independientemente entre O, S y NH.

17. El inmunokonjugado de acuerdo con la reivindicación 14, donde D tiene la estructura:



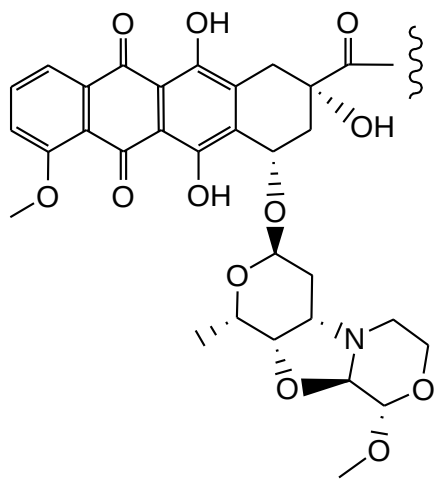
donde n es 0 o 1.

18. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 17, donde D tiene la estructura:

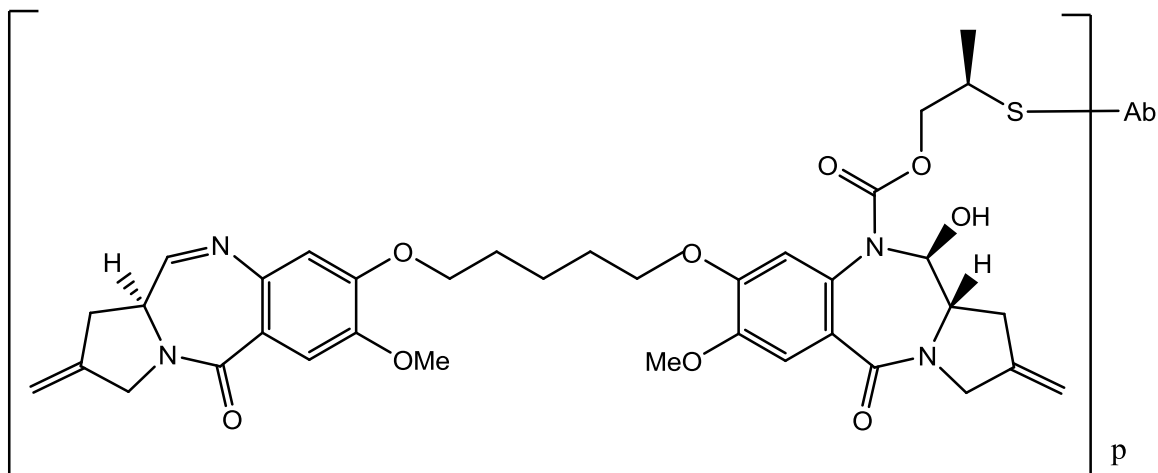
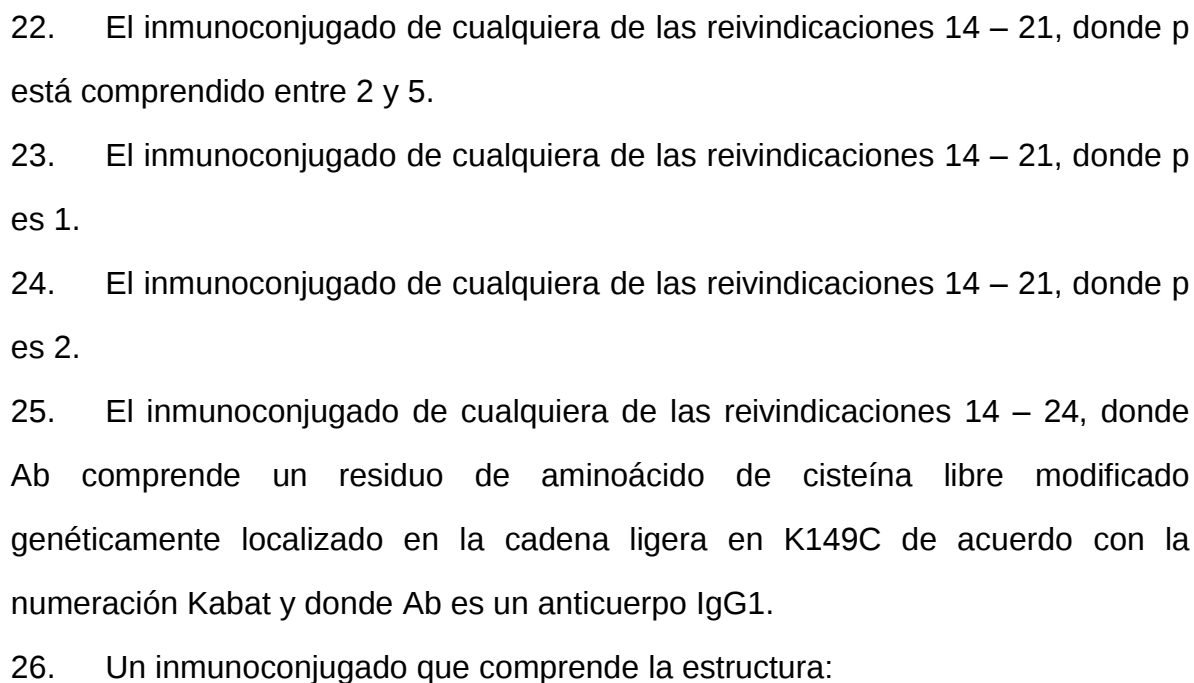


19. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 14, donde D es un derivado de nemorrubicina.

20. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 19, donde D tiene la estructura:



21. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 14, donde el immunoconjugado tiene la estructura:

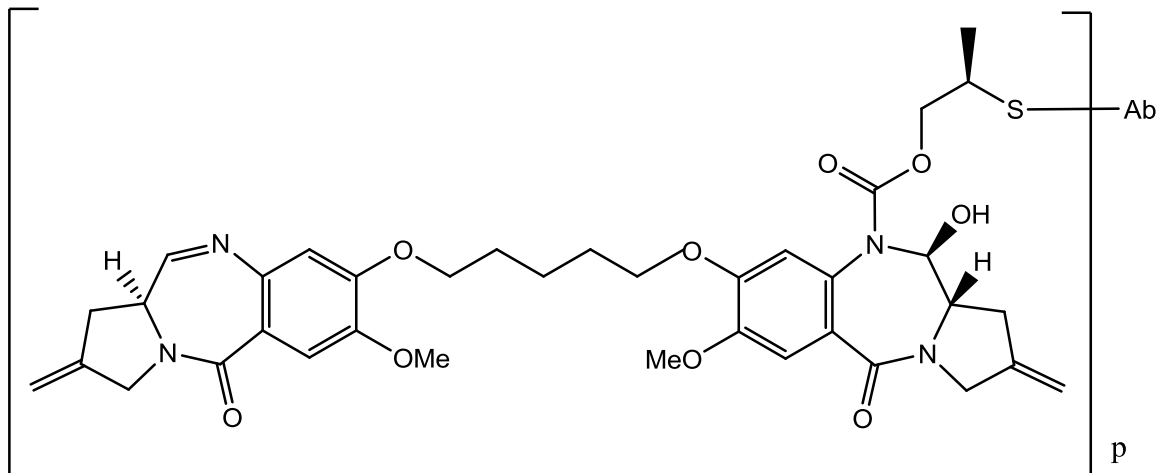


donde Ab es un anticuerpo monoclonal anti-CLL-1 aislado, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:11; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:10; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7.;

donde el anticuerpo comprende un residuo de aminoácido de cisteína libre modificado genéticamente localizado en la cadena ligera en K149C de acuerdo con la numeración Kabat; y

donde p es 2.

27. Un inmunoconjugado que comprende una estructura:



donde Ab es un anticuerpo monoclonal anti-CLL-1 aislado, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:11; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:10; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de

aminoácidos SEQ ID NO:6; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7.;

donde el anticuerpo comprende un residuo de aminoácido de cisteína libre modificado genéticamente localizado en la cadena ligera en K149C de acuerdo con la numeración Kabat; y

donde p es 1.

28. El inmunoconjugado de acuerdo con las reivindicaciones 26 o 27, donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

29. El inmunoconjugado de acuerdo con las reivindicaciones 26 – 28, donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1, IgG2a o IgG2b.

30. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 31, donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1.

31. Una formulación farmacéutica que comprende el inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 14 – 30 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

32. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, que además comprende un agente terapéutico adicional.

33. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32, donde el agente terapéutico adicional es seleccionado entre 5-azacitidina y decitabina.

34. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33, donde el agente terapéutico adicional es 5-azacitidina.

35. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33, donde el agente terapéutico adicional es decitabina.

36. Un método *in vitro* para inhibir la proliferación de una célula positiva a CLL-1, el método comprende exponer la célula al inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 30 en condiciones permisivas para la unión del

inmunoconjugado a CLL-1 en la superficie de la célula, por lo cual se inhibe la proliferación de la célula.

37. El método de la reivindicación 36, donde la célula es una célula cancerosa LMA.

38. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 conjugado con un marcador.

39. El anticuerpo de la reivindicación 38, donde el marcador es un emisor de positrones.

40. El anticuerpo de la reivindicación 39, donde el emisor de positrones es ^{89}Zr .

41. Un método *in vitro* para detectar CLL-1 humano en una muestra biológica que comprende poner la muestra biológica en contacto con el anticuerpo anti-CLL-1 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en condiciones permisivas para la unión del anticuerpo anti-CLL-1 con una CLL-1 humana de origen natural, y detectar si en la muestra biológica se forma un complejo entre el anticuerpo anti-CLL-1 y un CLL-1 humano de origen natural.

42. El método de la reivindicación 41, donde la muestra biológica es una muestra de cáncer LMA.