

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un diacuerpo de secuencia optimizada capaz de unirse a un epítipo de CD123 y a un epítipo de CD3, en el que el diacuerpo comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, unido covalentemente a la otra, en el que:

A. La primera cadena polipéptidica comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal:

i. un Dominio 1, que comprende

(1) Un subdominio (1A), que comprende un Dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VL_{CD3}) (**SEQ ID NO: 21**); y

(2) Un subdominio (1B), que comprende un Dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD123 (VH_{CD123}) (**SEQ ID NO: 26**),

en el que dichos sub-dominios 1A y 1B están separados uno del otro por un enlazador peptídico (**SEQ ID NO: 29**);

ii. un Dominio 2, en el que dicho Dominio 2 es un Dominio E-coil (**SEQ ID NO: 34**) o un Dominio K-coil (**SEQ ID NO: 35**), en el que dicho Dominio 2 se separa de dicho Dominio de 1 por un conector peptídico (**SEQ ID NO: 30**); y

B. la segunda cadena polipéptidica comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal:

i. un dominio 1, que comprende

(1) un subdominio (1A), que comprende un Dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD123 (VL_{CD123}) (**SEQ ID NO: 25**); y

(2) un subdominio (1B), que comprende un Dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VH_{CD3}) (**SEQ ID NO: 22**),

en el que dichos sub-dominios 1A y 1B están separados uno del otro por un enlazador peptídico (**SEQ ID NO: 29**);

ii. un Dominio 2, en el que dicho Dominio 2 es un Dominio K-coil (**SEQ ID NO: 35**) o un Dominio E-coil (**SEQ ID NO: 34**), en el que dicho Dominio 2 se separa de dicho Dominio 1 por un conector peptídico (**SEQ ID NO: 30**); y donde dicho Dominio 2 de dichas primera y segunda cadenas de polipéptidos no son ambas Dominios E-coil o ambas Dominios K-coil;

y en donde:

(a) dicho Dominio VL de dicha primera cadena de polipéptido y dicho Dominio VH de dicha segunda cadena de polipéptido forman un Dominio de Unión a Antígeno capaz de unirse específicamente a un epítipo de CD3; y

(b) dicho Dominio VL de dicha segunda cadena de polipéptido y dicho dominio VH de dicha primera cadena de polipéptido forman un Dominio de Unión a Antígeno capaz de unirse específicamente a un epítipo de CD123.

2. El diacuerpo de la reivindicación 1, en el que dicha primera cadena polipeptídica comprende adicionalmente un Dominio de Unión a Albúmina-(**SEQ ID NO: 36**) unido a dicho Dominio de 2 a través de un enlazador peptídico (**SEQ ID NO: 31**).

3. El diacuerpo de la reivindicación 1, en el que dicha segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente un Dominio 3 que comprende un Dominio CH2 y CH3 de un Dominio Fc de inmunoglobulina (**SEQ ID NO: 37**), en el que dicho Dominio de 3 está vinculado a dicho Dominio 1 a través de un enlazador peptídico (**SEQ ID NO: 33**).

4. El diacuerpo de la reivindicación 1, en el que dicha primera cadena polipeptídica comprende adicionalmente un Dominio 3 que comprende un Dominio CH2 y CH3 de un Dominio Fc de inmunoglobulina (**SEQ ID NO: 37**), en el que dicho Dominio de 3 está vinculado a dicho Dominio 1 a través de un enlazador peptídico (**SEQ ID NO: 33**).

5. El diacuerpo de la reivindicación 1, en el que dicha segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente un dominio 3 que comprende un Dominio CH2 y CH3 de un dominio Fc de inmunoglobulina (**SEQ ID NO: 37**), en el que dicho Dominio 3 está vinculado a dicho Dominio 2 a través de un enlazador peptídico (**SEQ ID NO: 32**).

6. El diacuerpo de la reivindicación 1, en el que dicha primera cadena polipeptídica comprende adicionalmente un Dominio 3 que comprende un Dominio CH2 y CH3 de un Dominio Fc de inmunoglobulina (**SEQ ID NO: 37**), en el que dicho Dominio de 3 está vinculado a dicho Dominio 2 a través de un enlazador peptídico (**SEQ ID NO: 32**).

7. El diacuerpo de la reivindicación 3 o reivindicación 4, en donde dicho diacuerpo además comprende una tercera cadena polipeptídica que comprende un Dominio CH2 y CH3 de un Dominio de inmunoglobulina Fc (**SEQ ID NO: 11**).

8. El diacuerpo de la reivindicación 5 o reivindicación 6, en donde dicho diacuerpo además comprende una tercera cadena polipeptídica que comprende un Dominio CH2 y CH3 de un Dominio de inmunoglobulina Fc (**SEQ ID NO: 11**).

9. El diacuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho Dominio 2 de dicha primera cadena polipeptídica es un Dominio K-coil (**SEQ ID NO: 35**) y dicho Dominio 2 de dicha segunda cadena polipeptídica es un Dominio E-coil (**SEQ ID NO: 34**).

10. El diacuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho Dominio 2 de dicha primera cadena polipeptídica es un Dominio E-coil (**SEQ ID NO: 34**) y dicho Dominio 2 de dicha segunda cadena polipeptídica es un Dominio K-coil (**SEQ ID NO: 35**).

11. El diacuerpo de cualquier reivindicación precedente, en el que el diacuerpo es capaz de reaccionar de forma cruzada con las proteínas CD123 y CD3 tanto de humanos como de primates.

12. Un diacuerpo biespecífico capaz de unirse a un epítipo de CD123 y a un epítipo de CD3, en el que el diacuerpo comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, una unida covalentemente a la otra, donde: dicho diacuerpo biespecífico comprende:

A. una primera cadena polipeptídica que tiene la secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NO: 1**; y

B. una segunda cadena polipeptídica que tiene la secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NO: 3**;

en que dicha primera y dicha segunda cadenas polipeptídicas están unidas covalentemente entre sí por un enlace disulfuro.

13. Un diacuerpo biespecífico capaz de unirse a un epítipo de CD123 y a un epítipo de CD3, en el que el diacuerpo comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, una unida covalentemente a la otra, que además comprende una tercera cadena polipeptídica, en donde: dicho diacuerpo biespecífico comprende:

A. una primera cadena polipeptídica que tiene una secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NO: 13**;

B. una segunda cadena polipeptídica que tiene una secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NO: 15**;

C. una tercera cadena polipeptídica que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54,

en donde dichas primera y segunda cadenas se encuentran covalentemente unidas una a la otra por un enlace de disulfuro.

14. Un diacuerpo biespecífico capaz de unirse a un epítipo de CD123 y a un epítipo de CD3, en el que el diacuerpo comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, una unida covalentemente a la otra, que además comprende una tercera cadena polipeptídica, en donde: dicho diacuerpo biespecífico comprende:

A. una primera cadena polipeptídica que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17;

B. una segunda cadena polipeptídica que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

C. una tercera cadena polipeptídica que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54,

en donde dichas primera y segunda cadenas se encuentran covalentemente unidas una a la otra por un enlace de disulfuro.

15. Una composición farmacéutica que comprende el diacuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo fisiológicamente aceptable.