

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-CD79b aislado, donde el anticuerpo comprende un dominio de unión CD79b que comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVR):

(a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5;

(b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8;

(c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9;

(d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10;

(e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

(f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.

2. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 1, donde el dominio de unión CD79b comprende las siguientes seis HVR:

(a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3;

(b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6;

(c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9;

(d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10;

(e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

(f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.

3. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 1, donde el dominio de unión CD79b comprende las siguientes seis HVR:

(a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4;

(b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7;

(c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9;

(d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10;

(e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y

(f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.

4. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 2, que comprende (a) una secuencia VH que tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, 21, 23, 25, 27 o 29; (b) una secuencia VL que tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18, 22, 24, 26, 28, o 30; o (c) una secuencia VH como en (a) y una secuencia VL como en (b).

5. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 3-4, que comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 17, 21, 23, 25, 27 o 29.

6. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 3-5, que comprende una secuencia VL de SEQ ID NO: 18, 22, 24, 26, 28, o 30.

7. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 3, que comprende (a) una secuencia VH que tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19; (b) una secuencia VL que tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20; o (c) una secuencia VH como en (a) y una secuencia VL como en (b).

8. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 3 o 7, que comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 19.

9. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 3 o 7-8, que comprende una secuencia VL de SEQ ID NO: 20.

10. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el dominio de unión CD79b se une a SEQ ID NO: 63.

11. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el dominio de unión CD79b se une a CD79b humano con un valor K_D inferior a alrededor de 25 nM como un anticuerpo IgG bivalente, de rama dual, por ejemplo, menos de alrededor de cualquiera de 10 nM o 5 nM.

12. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el dominio de unión CD79b se une a CD79b humano que se une a una célula B con un valor EC_{50} de menos de alrededor de 1.5 ug/ml en un formato monovalente, por ejemplo, menos de alrededor de 1 ug/ml, 0.75 ug/ml, 0.5 ug/ml o menos de 0.25 ug/ml.

13. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el anticuerpo anti-CD79b es un anticuerpo monoclonal, humano, humanizado, o quimérico.

14. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde el anticuerpo anti-CD79b es un anticuerpo IgG.

15. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el anticuerpo anti-CD79b es un fragmento de anticuerpo que se une a CD79b.

16. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 15, donde el fragmento de anticuerpo anti-CD79b es un fragmento Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, y/o (Fab')₂.

17. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el anticuerpo anti-CD79b es un anticuerpo de longitud completa.

18. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde el anticuerpo anti-CD79b comprende una mutación de sitio de aglicosilación.

19. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 18, donde la mutación de sitio de aglicosilación es una mutación de sustitución.

20. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde el anticuerpo anti-CD79b comprende reducida función efectora.

21. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el anticuerpo anti-CD79b comprende una mutación de sustitución en el residuo de aminoácido N297, L234, L235, y/o D265 de acuerdo con la numeración EU.

22. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 21, donde la mutación de sustitución se selecciona del grupo que consiste en N297G, N297A, L234A, L235A, y D265A de acuerdo con la numeración EU.

23. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 21, donde el anticuerpo comprende una mutación de sustitución N297G en el residuo de aminoácido 297 de acuerdo con la numeración EU.

24. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde el anticuerpo anti-CD79b es un anticuerpo monoespecífico (por ejemplo, anticuerpo bivalente, de rama dual).

25. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde el anticuerpo anti-CD79b es un anticuerpo multiespecífico.

26. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 25, donde el anticuerpo multiespecífico comprende un dominio de unión CD3.

27. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 26, donde el dominio de unión CD3 se une a un polipéptido humano CD3 o un polipéptido de macaco (cino) CD3.

28. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 27, donde el polipéptido CD3 humano o el polipéptido CD3 cino es un polipéptido humano CD3 ϵ o un polipéptido cino CD3 ϵ , respectivamente.

29. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 27, donde el polipéptido CD3 humano o el polipéptido CD3 cino es un polipéptido humano CD3 γ o un polipéptido cino CD3 γ , respectivamente.

30. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 26-29, donde el dominio de unión CD3 comprende las siguientes seis HVR:

(a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45;

(b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46;

(c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47;

(d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48;

(e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49; y

(f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50.

31. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 26-30, donde el dominio de unión CD3 comprende (a) una secuencia VH que tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59; (b) una secuencia VL que tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60; o (c) una secuencia VH como en (a) y una secuencia VL como en (b).

32. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 26-31, donde el dominio de unión CD3 comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 59.

33. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 26-32, donde el dominio de unión CD3 comprende una secuencia VL de SEQ ID NO: 60.

34. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 26-29, donde el dominio de unión CD3 comprende las siguientes seis HVR:

(a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39;

(b) una HVR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40;

(c) una HVR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41;

(d) una HVR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42;

(e) una HVR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43; y

(f) una HVR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44.

35. El anticuerpo anti–CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 26–29 o 34, donde el dominio de unión CD3 comprende (a) una secuencia VH que tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57; (b) una secuencia VL que tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58; o (c) una secuencia VH como en (a) y una secuencia VL como en (b).

36. El anticuerpo anti–CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 26–29 o 34–35, donde el dominio de unión CD3 comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 57.

37. El anticuerpo anti–CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 26–29 o 34–36, donde el dominio de unión CD3 comprende una secuencia VL de SEQ ID NO: 58.

38. El anticuerpo anti–CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 26–29, donde el dominio de unión CD3 comprende las siguientes seis HVR:

(a) una HVR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51;

(b) una HVR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52;

(c) una HVR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53;

(d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;

(e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55; y

(f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56.

39. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 26-29 o 38, donde el dominio de unión CD3 comprende (a) una secuencia VH que tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61; (b) una secuencia VL que tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; o (c) una secuencia VH como en (a) y una secuencia VL como en (b).

40. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 26-29 o 38-39, donde el dominio de unión CD3 comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 61.

41. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 26-29 o 38-40, donde el dominio de unión CD3 comprende una secuencia VL de SEQ ID NO: 62.

42. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 25-41, donde el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico.

43. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 25-42, donde el anticuerpo anti-CD79b tiene un valor de muerte de células B EC_{50} de menos de alrededor de 100 ng/ml.

44. El anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 43, donde la muerte de células B es muerte de célula B endógena o muerte de célula B de estirpe celular, por ejemplo, la estirpe celular BJAB, la estirpe celular WSU-CLCL2, o la estirpe celular OCI-Ly-19.

45. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 25-44, donde el anticuerpo anti-CD79b tiene un valor de activación de células T citotóxicas EC_{50} de menos de alrededor de cualquiera de 50 ng/ml.

46. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 26–45, donde (a) el dominio de unión CD3 comprende un dominio Fc, donde el dominio Fc comprende las mutaciones de sustitución T366S, L368A, Y407V y N297G de acuerdo con la numeración EU, y (b) el dominio de unión CD79b comprende un dominio Fc, donde el dominio Fc comprende las mutaciones de sustitución T366W y N297G de acuerdo con la numeración EU.

47. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1–46.

48. Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 47.

49. Una célula huésped que comprende el vector de la reivindicación 48.

50. Un método para la producción del anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1–46, donde el método que comprende el cultivo de la célula huésped de la reivindicación 49 en un medio de cultivo.

51. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1–46 y un agente citotóxico.

52. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1–46.

53. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1–46 para el uso como un medicamento.

54. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1–46 para el uso en el tratamiento o la demora del avance de un trastorno proliferativo de células B o un trastorno autoinmunitario en un sujeto que lo necesita.

55. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1–46 para el uso en el aumento de la función inmunitaria en un sujeto que tiene un trastorno proliferativo de células B o un trastorno autoinmunitario.

56. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 54–55, donde el trastorno proliferativo de células B es un cáncer.

57. El anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 54–56, donde el trastorno proliferativo de células B es linfoma, linfoma no hodgkiniano (NHL), NHL agresivo, NHL agresivo de recaída, NHL inactivo de recaída, NHL

resistente, NHL inactivo resistente, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño, leucemia, tricoleucemia (HCL), leucemia linfocítica aguda (ALL), y/o linfoma de células de manto.

58. Uso del anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-46 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la demora del avance de un trastorno proliferativo celular o un trastorno autoinmunitario.

59. Uso del anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-46 en la elaboración de un medicamento para el aumento de la función inmunitaria en un sujeto que tiene un trastorno proliferativo celular o un trastorno autoinmunitario.

60. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 58-59, donde el trastorno proliferativo celular es un cáncer.

61. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 58-60, donde el trastorno proliferativo de células B es linfoma, NHL, NHL agresivo, NHL agresivo de recaída, NHL inactivo de recaída, NHL resistente, NHL inactivo resistente, CLL, linfoma linfocítico pequeño, leucemia, HCL, ALL, y/o linfoma de células de manto.

62. Un método de tratamiento o demora del avance de un trastorno proliferativo celular o un trastorno autoinmunitario en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende la administración al sujeto, del anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

63. Un método de aumento de la función inmunitaria en un sujeto que tiene un trastorno proliferativo celular o un trastorno autoinmunitario, donde el método que comprende la administración, al sujeto, de una cantidad eficaz del anticuerpo anti-CD79b de cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

64. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-63, donde el trastorno proliferativo celular es un cáncer.

65. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-64, donde el trastorno proliferativo de células B es linfoma, NHL, NHL agresivo, NHL agresivo de recaída, NHL inactivo de recaída, NHL resistente, NHL inactivo resistente, CLL, linfoma linfocítico pequeño, leucemia, HCL, ALL, y/o linfoma de células de manto.

66. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62–65, que adicionalmente comprende la administración, al sujeto, de un antagonista de unión del eje PD–1 o un agente terapéutico adicional.

67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62–66, que adicionalmente comprende la administración, al sujeto, de un glucocorticoide.

68. El método de la reivindicación 67, donde el glucocorticoide es dexametasona.

69. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62–68, que adicionalmente comprende la administración al sujeto, de rituximab.