

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno de maduración de células B humanas (BCMA), caracterizado porque comprende una región CDR3H de la SEQ ID NO: 17 y una región CDR3L de la SEQ ID NO: 20 y una combinación de región CDR1H, CDR2H, CDR1L y CDR2L seleccionada del grupo de

a) región CDR1H de la SEQ ID NO: 21 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 22, región CDR1L de la SEQ ID NO: 23, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 24,

b) región CDR1H de la SEQ ID NO: 21 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 22, región CDR1L de la SEQ ID NO: 25, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 26,

c) región CDR1H de la SEQ ID NO: 21 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 22, región CDR1L de la SEQ ID NO: 27, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 28,

d) región CDR1H de la SEQ ID NO: 29 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 30, región CDR1L de la SEQ ID NO: 31, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 32,

e) región CDR1H de la SEQ ID NO: 34 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 35, región CDR1L de la SEQ ID NO: 31, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 32, y

f) región CDR1H de la SEQ ID NO: 36 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 37, región CDR1L de la SEQ ID NO: 31, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 32

2. Un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a BCMA, caracterizado porque comprende una región de VH que comprende una región CDR1H de la SEQ ID NO: 21, una región CDR2H de la SEQ ID NO: 22 y una región CDR3H de la SEQ ID NO: 17 y una región de VL que comprende una región CDR3L de la SEQ ID NO: 20 y una combinación de región CDR1L y CDR2L seleccionada del grupo de

a) región CDR1L de la SEQ ID NO: 23 y región CDR2L de la SEQ ID NO: 24,

- b) región CDR1L de la SEQ ID NO: 25 y región CDR2L de la SEQ ID NO: 26, o
- c) región CDR1L de la SEQ ID NO: 27 y región CDR2L de la SEQ ID NO: 28.

5 3. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende como región de VH una región de VH de la SEQ ID NO: 10 y como región de VL una región de VL seleccionada del grupo que consiste de regiones de VL de la SEQ ID NO: 12, 13, y 14.

10 4. Un anticuerpo biespecífico que se une específicamente a BCMA y a CD3ε humano (nombrado adicionalmente también como "CD3"), caracterizado porque comprende una región CDR3H de la SEQ ID NO: 17 y una región CDR3L de la SEQ ID NO: 20 y una CDR1H, CDR2H, CDR1L, y combinación de región CDR2L seleccionada del grupo de

15 a) región CDR1H de la SEQ ID NO: 21 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 22, región CDR1L de la SEQ ID NO: 23, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 24,

b) región CDR1H de la SEQ ID NO: 21 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 22, región CDR1L de la SEQ ID NO: 25, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 20 26,

c) región CDR1H de la SEQ ID NO: 21 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 22, región CDR1L de la SEQ ID NO: 27, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 28,

d) región CDR1H de la SEQ ID NO: 29 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 25 30, región CDR1L de la SEQ ID NO: 31, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 32,

e) región CDR1H de la SEQ ID NO: 34 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 35, región CDR1L de la SEQ ID NO: 31, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 32, y

30 f) región CDR1H de la SEQ ID NO: 36 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 37, región CDR1L de la SEQ ID NO: 31, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 32

5. Un anticuerpo biespecífico que se une específicamente a los dos objetivos que son el dominio extracelular de BCMA humano (nombrado adicionalmente también como "BCMA") y CD3ε humano (nombrado adicionalmente también como "CD3"), caracterizado porque comprende una región de VH que comprende una región CDR1H de la SEQ ID NO: 21, una región CDR2H de la SEQ ID NO: 22 y una región CDR3H de la SEQ ID NO: 17 y una región de VL que comprende una región CDR3L de la SEQ ID NO: 20 y una combinación de región CDR1L y CDR2L seleccionada del grupo de

- a) región CDR1L de la SEQ ID NO: 23 y región CDR2L de la SEQ ID NO: 24,
- b) región CDR1L de la SEQ ID NO: 25 y región CDR2L de la SEQ ID NO: 26, o
- c) región CDR1L de la SEQ ID NO: 27 y región CDR2L de la SEQ ID NO: 28.

6. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque comprende como región de VH de BCMA una región de VH de la SEQ ID NO: 10 y como región de VL una región de VL de la SEQ ID NO: 12, o como VH de BCMA una región de VH de la SEQ ID NO: 10 y como región de VL una región de VL de la SEQ ID NO: 13, o como VH de BCMA una región de VH de la SEQ ID NO: 10 y como región de VL una región de VL de la SEQ ID NO: 14.

7. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado porque comprende la cadena ligera y cadena pesada de un anticuerpo que se une específicamente a CD3, en donde los dominios variables de VL y VH o los dominios constantes de CL y CH1 se reemplazan entre sí.

8. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizado porque el dominio variable de VH de la porción de anticuerpo anti-CD3 (nombrado adicionalmente "VH de CD3") comprende las CDR de cadena pesada de la SEQ ID NO: 1, 2 y 3 como respectivamente CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena

pesada y el dominio variable de VL de la porción de anticuerpo anti-CD3 (nombrado adicionalmente "VL DE CD3") comprende las CDR de cadena ligera de la SEQ ID NO: 4, 5 y 6 como respectivamente CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera.

5 9. Un anticuerpo biespecífico que se une específicamente a BCMA y CD3, caracterizado porque comprende

a) la primera cadena ligera y la primera cadena pesada de un primer anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y

10 b) la segunda cadena ligera y la segunda cadena pesada de un segundo anticuerpo que se une específicamente a CD3, y en donde los dominios variables de VL y VH en la segunda cadena ligera y la segunda cadena pesada del segundo anticuerpo se reemplazan entre sí; y

c) en donde en el dominio constante de CL de la primera cadena ligera
15 bajo a) el aminoácido en la posición 124 está sustituido independientemente por lisina (K), arginina (R) o histidina (H) (numeración de acuerdo con Kabat), y en donde el dominio constante de CH1 de la primera cadena pesada bajo a) el aminoácido en la posición 147 y el aminoácido en la posición 213 están sustituidos
20 independientemente por ácido glutámico (E) o ácido aspártico (D).

10. Un anticuerpo biespecífico específicamente de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque comprende además un fragmento Fab del primer anticuerpo (nombrado adicionalmente también "BCMA-Fab") y en el dominio constante de CL
25 del BCMA-Fab, el aminoácido en la posición 124 está sustituido independientemente por lisina (K), arginina (R) o histidina (H) (numeración de acuerdo con Kabat), y en el dominio constante de CH1 del BCMA-Fab, el aminoácido en la posición 147 y el aminoácido en la posición 213 está sustituido independientemente por ácido glutámico
30 (E), o ácido aspártico (D) (numeración de acuerdo con Kabat) (ver, por ejemplo, Figuras 2A, 2C).

11. Un anticuerpo biespecífico que se une específicamente a

BCMA y CD3, caracterizado porque comprende

a) la primera cadena ligera y la primera cadena pesada de un primer anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y

5 b) la segunda cadena ligera y la segunda cadena pesada de un segundo anticuerpo que se une específicamente a CD3, y en donde los dominios variables de VL y VH en la segunda cadena ligera y la segunda cadena pesada del segundo anticuerpo se reemplazan entre sí; y en donde

c) en el dominio constante de CL de la segunda cadena ligera bajo b) el aminoácido en la posición 124 está sustituido independientemente por lisina (K), arginina (R) o histidina (H) (numeración de acuerdo con Kabat), y en donde en el dominio constante de CH1 de la segunda cadena pesada bajo b) el aminoácido en la posición 147 y el aminoácido en la posición 213 están sustituidos independientemente por ácido glutámico (E) o ácido aspártico (D) (numeración de acuerdo con Kabat).

12. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11, caracterizado porque comprende no más de un fragmento Fab de una porción de anticuerpo anti-CD3, no más de dos fragmentos Fab de una porción de anticuerpo anti-BCMA y no más de una parte de Fc.

13. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12, caracterizado porque comprende una parte de Fc enlazada con su extremo N terminal al extremo C terminal del fragmento Fab de anticuerpo CD3 y al extremo C terminal de uno de los fragmentos Fab de anticuerpo de BCMA.

14. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13, caracterizado porque comprende un segundo fragmento Fab de la porción de anticuerpo anti-BCMA enlazado con su extremo C terminal al extremo N terminal de la porción de anticuerpo CD3 del anticuerpo biespecífico.

15. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la

reivindicación 14, caracterizado porque el dominio de VL del fragmento Fab de anticuerpo anti-CD3 se enlaza al dominio de CH1 del segundo fragmento Fab de anticuerpo anti-BCMA.

16. Un anticuerpo biespecífico que se une específicamente a
5 BCMA y a CD3, caracterizado porque comprende un conjunto de cadena pesada y ligera seleccionado del grupo que consiste de polipéptidos
i) SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50 y SEQ ID NO: 51 (2x),
ii) SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53 y SEQ ID NO: 54 (2x),
y
10 iii) SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 y SEQ ID NO: 57 (2x).

17. Un método para la preparación de un anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque comprende las etapas de
15 a) transformar una célula huésped con
b) vectores que comprenden moléculas de ácidos nucleicos que codifican la cadena ligera y cadena pesada de un anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16,
c) cultivar la célula huésped bajo condiciones que permiten la
20 síntesis de la molécula de anticuerpo; y
d) recuperar la molécula de anticuerpo del cultivo.

18. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 19. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso como un medicamento.

20. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un anticuerpo de conformidad con cualquiera de las
30 reivindicaciones 1 a 16 para uso como un medicamento en el tratamiento de trastornos de células de plasma.

21. Una composición farmacéutica, caracterizada porque

comprende un anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso como un medicamento en el tratamiento de mieloma múltiple o lupus eritematoso sistémico o leucemia de células de plasma o AL-amiloidosis.

5 22. Un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde el CAR comprende una porción de reconocimiento de antígeno dirigido contra BCMA y una porción de activación de célula T, caracterizado porque la porción de reconocimiento de antígeno es un anticuerpo monoclonal o
10 fragmento de anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

 23. Un método de generación de un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a BCMA, que agota como anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 16, células
15 de plasma malignas humanas en aspirados de médula ósea de mieloma múltiple MM en una manera de al menos 80% después de un tratamiento de 48 horas en una concentración de entre 10 nM y 1 fM inclusive, anticuerpo anti-BCMA, caracterizado por

a) cribar una biblioteca de expresión en fagos de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 9 con BCMA cynomolgus 1-50 nM en 1-3
20 rondas y seleccionar una cadena pesada variable, que cuando se combina con la cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 11 a un anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 16 agota tales células de plasma malignas humanas de tal manera,

25 c) cribar una biblioteca de expresión en fagos de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 11 con BCMA cynomolgus 1-50 nM en 1-3 rondas y b) seleccionar una cadena ligera variable, que cuando se combina con la cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 9 a un anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las
30 reivindicaciones 4 a 16 agota tales células de plasma malignas humanas de tal manera, y

combinar la cadena pesada variable seleccionada y la cadena ligera

variable seleccionada para formar un anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 16 agota tales células de plasma malignas humanas de tal manera.