

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo biespecífico formado por:

- a) un anticuerpo que contiene dos parejas, cada una de una cadena corta de anticuerpo y una cadena larga de anticuerpo, en el que los sitios de unión formados por cada una de las parejas de la cadena larga y la cadena corta se unen específicamente al primer antígeno y
- b) un fragmento Fab adicional, dicho fragmento Fab adicional está fusionado con cualquier extremo C de una cadena larga del anticuerpo, en el que el sitio de unión del fragmento Fab adicional se une específicamente al segundo antígeno,

en el que cada una de las cadenas cortas del anticuerpo contiene en el dominio constante de cadena corta (CL) en la posición 123 el resto aminoácido arginina (en lugar del resto ácido glutámico de tipo salvaje; mutación E123R) y en la posición 124 el resto aminoácido lisina (en lugar del resto glutamina de tipo salvaje; mutación Q124K) (numeración con arreglo a Kabat),

en el que cada una de las cadenas largas de anticuerpo contiene en el primer dominio constante de cadena larga (CH1) en la posición 147 un resto ácido glutámico (en lugar del resto lisina de tipo salvaje; mutación K147E) y en la posición 213 un resto ácido glutámico (en lugar del resto aminoácido lisina de tipo salvaje; mutación K213E) (numeración con arreglo al índice EU de Kabat),

en el que el fragmento Fab adicional, que se une específicamente al segundo antígeno, contiene un dominio entrecruzado, de tal manera que el dominio constante de cadena corta (CL) y el dominio constante 1 de cadena larga (CH1) se reemplazan entre sí y

en el que el primer antígeno es el CD20 humano y el segundo antígeno es el receptor de transferrina humano.

2. El anticuerpo según la reivindicación 1, dicho fragmento Fab adicional está fusionado con el extremo C de la cadena larga mediante un engarce peptídico.
3. El anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que
 - a) la cadena larga que está fusionada con los fragmentos Fab adicionales tiene como restos aminoácido del extremo C el tripéptido LSP, cuyo resto prolina está fusionado directamente con el primer resto aminoácido del fragmento Fab adicional o del engarce peptídico mediante un enlace peptídico y
 - b) la cadena larga que no está fusionada con los fragmentos Fab adicionales tiene como restos aminoácido del extremo C el tripéptido LSP o SPG o PGK.
4. El anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, dicho anticuerpo es
 - a) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG1 o
 - b) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG4 o
 - c) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG1 con las mutaciones L234A, L235A y P329G,
 - d) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG4 con las mutaciones S228P, L235E y P329G,
 - e) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG1 con las mutaciones L234A, L235A y P329G en ambas cadenas largas y las mutaciones T366W y S354C en una cadena larga y las mutaciones T366S, L368A, Y407V e Y349C en la otra cadena larga correspondiente,
 - f) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG4 con las mutaciones S228P y P329G en ambas cadenas largas y las mutaciones T366W y S354C en una cadena larga y las mutaciones

T366S, L368A, Y407V e Y349C en la otra cadena larga correspondiente,

- g) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG1 con las mutaciones L234A, L235A, P329G, I253A, H310A y H435A en ambas cadenas largas y las mutaciones T366W y S354C en una cadena larga y las mutaciones T366S, L368A, Y407V e Y349C en la otra cadena larga correspondiente,
 - h) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG1 con las mutaciones L234A, L235A, P329G, M252Y, S254T y T256E en ambas cadenas largas y las mutaciones T366W y S354C en una cadena larga y las mutaciones T366S, L368A, Y407V e Y349C en la otra cadena larga correspondiente o
 - i) un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG1 con las mutaciones L234A, L235A, P329G, H310A, H433A e Y436A en ambas cadenas largas y las mutaciones i) T366W y ii) S354C o Y349C, en una cadena larga y las mutaciones i) T366S, L368A e Y407V y ii) Y349C o S354C, en la otra cadena larga correspondiente.
5. El anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, dicho anticuerpo biespecífico contiene:
- i) una cadena corta que tiene una identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 01 del 70 % o más,
 - ii) una cadena larga que tiene una identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 02 del 70 % o más,
 - iii) una cadena corta que tiene una identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 03 del 70 % o más y
 - iv) un fragmento Fab de cadena larga que tiene una identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 04 del 70 % o más.

6. El anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, dicho anticuerpo biespecífico contiene una cadena corta que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 01, una cadena larga que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 02, una cadena corta tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 03 y un fragmento Fab de anticuerpo que contiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 04.
7. El anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, dicho anticuerpo es monoclonal.
8. Una formulación farmacéutica que contiene el anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. El anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 para el uso de medicamento.
10. El anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 para el tratamiento de la esclerosis múltiple.
11. Uso del anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 para la fabricación de un medicamento.
12. El uso de la reivindicación 11, en el que el medicamento está destinado al tratamiento de la esclerosis múltiple.
13. El uso de la reivindicación 11, en el que el medicamento está destinado a disminuir las células B secuestradas en el cerebro, que expresan al CD20.
14. Un método para tratar un individuo que sufre esclerosis múltiple, que consiste en administrar a dicho individuo una cantidad eficaz del anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7.
15. Un método para disminuir las células B secuestradas en el cerebro, que expresan al CD20, en un individuo que consiste en administrar a dicho individuo una cantidad eficaz del anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 para disminuir las células B secuestradas en el cerebro, que expresan al CD20.